

BRUNA CHRISTINA FERNANDES SOARES

ESTÁGIO SUPERVISIONADO REALIZADO NA CLÍNICA SERVICIOS VETERINARIOS E NO INSTITUTO NACIONAL DE TECNOLOGÍA AGROPECUARIA (INTA), ARGENTINA

BRUNA CHRISTINA FERNANDES SOARES

ESTÁGIO SUPERVISIONADO REALIZADO NA CLÍNICA SERVICIOS VETERINARIOS E NO INSTITUTO NACIONAL DE TECNOLOGÍA AGROPECUARIA (INTA), ARGENTINA

Relatório de Estágio Supervisionado apresentado ao Colegiado do Curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Curso de Medicina Veterinária, para a obtenção do título de Bacharel.

Dr. Marcos Ferrante Orientador Me. Larissa Alexsandra Felix Coorientadora

LAVRAS-MG

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da Biblioteca Universitária da UFLA, com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

Soares, Bruna Christina Fernandes.

Estágio supervisionado realizado na clínica Servicios Veterinarios e no Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA), Argentina / Bruna Christina Fernandes Soares. - 2023. 68 p.: il.

Orientador(a): Marcos Ferrante. Coorientador(a): Larissa Alexsandra Felix. TCC (graduação) - Universidade Federal de Lavras, 2023. Bibliografia.

1. Candidíase Invasiva. 2. C glabrata. 3. Camelídeos Andinos. I. Ferrante, Marcos. II. Felix, Larissa Alexsandra. III. Título.

BRUNA CHRISTINA FERNANDES SOARES

ESTÁGIO SUPERVISIONADO REALIZADO NA CLÍNICA SERVICIOS VETERINARIOS E NO INSTITUTO NACIONAL DE TECNOLOGÍA AGROPECUARIA (INTA), ARGENTINA

SUPERVISED STAGE CARRIED OUT AT THE VETERINARY SERVICES CLINIC AT THE NATIONAL INSTITUTE OF AGRICULTURAL TECHNOLOGY (INTA), ARGENTINA

Relatório de Estágio Supervisionado apresentado ao Colegiado do Curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Curso de Medicina Veterinária, para a obtenção do título de Bacharel.

APROVADO em 10 de janeiro de 2023.

Me. Larissa Alexsandra Felix — Universidade Federal de Lavras (UFLA) Me. João Vitor Fernandes Cotrim de Almeida — Universidade Federal de Lavras (UFLA) MV. Melissa Sanches Mongelli - Embrapa Gado de Leite — Juiz de Fora, MG

> Dr. Marcos Ferrante Orientador Me. Larissa Alexsandra Felix Coorientadora

> > LAVRAS – MG 2023



AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por ter me guiado ao longo de toda esta jornada.

Agradeço aos meus pais, Cristina e Nilton, que são os catalisadores dos meus sonhos e das minhas metas, sem vocês, nada disso seria possível. Obrigada por todo amor, pelo investimento financeiro e também, pelas palavras duras quando eu precisei ouvi-las.

Agradeço a toda minha família pelas constantes lições sobre amor, empatia, respeito e carma. É com a família que a vida se inicia e por isso, sou eternamente grata. Agradeço ao meu irmão, Rafael, e aos meus amigos de infância, Carla e Gabriel, pela companhia, pelas discussões polêmicas e por me alegrarem tanto ao longo da minha vida.

Agradeço a todas companheiras que tive na Rep. Minerva, em especial, Natália, Marina e Catarina, por todos os nossos cafés, passeios, viagens, conversas no corredor e, principalmente, pelas sessões de terapia em grupo. Agradeço também a Daiane e a Elizabeth, que foram essenciais na minha transição à vida adulta, e continuam sendo vitais na minha jornada espiritual e no meu desenvolvimento pessoal.

Agradeço ao meu namorado, Victor, que chegou de mansinho e desde então, tem sido essencial na minha vida. Obrigada por ser um homem gentil e me honrar, sua companhia me potencializa de todas as formas.

Agradeço a todos os professores que ajudaram na minha formação, em especial, os professores do Setor de Patologia Veterinária, com os quais eu pude realizar minha primeira iniciação científica, etapa essencial na minha trajetória acadêmica.

Agradeço de todo coração ao NEFARM, por me moldar quanto estudante, quanto pessoa e me ensinar o valor do trabalho em equipe. Tenho muito carinho por todos, e agradeço especialmente a Larissa e o Lucas, por me socorrerem sempre que precisei.

Agradeço ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) por terem financiado minha bolsa de iniciação científica.

E sobretudo, agradeço ao Prof. Marcos Ferrante que desde 2018 acreditou no meu sonho de estudar e trabalhar no exterior e vem tentando extrair o melhor de mim. Obrigada por me ensinar a viver intensamente, a ser uma profissional colaborativa e a encarar a ciência como algo acessível e realizável. Ainda tenho uma longa jornada, mas com certeza, essa semente já está germinando.



RESUMO

A última etapa da formação acadêmica em Medicina Veterinária na Universidade Federal de Lavras (UFLA), é composta por um estágio supervisionado relativo à disciplina PRG107-Estágio Supervisionado, dividido entre 408 horas práticas e 68 horas teóricas. As atividades práticas visam a capacitação do aluno em alguma área de seu interesse, seguida da escrita de um documento técnico, de caráter dissertativo, no qual se detalhe e discuta aspectos relevantes dessa experiência. A primeira parte das atividades práticas foi realizada na clínica Servicios Veterinarios na cidade de Corrientes, província de Corrientes, Argentina, no período de 31 de outubro a 30 de novembro de 2022, com duração de 184 horas, sob a supervisão da Médica Veterinária Dra. Patrícia Koscinczuk. A segunda parte foi realizada no *Instituto Nacional de* Tecnología Agropecuária (INTA) na cidade de Abra Pampa, província de Jujuy, Argentina, no período de 01 de dezembro de 2022 a 09 de janeiro de 2023, com duração de 224 horas, sob supervisão do Médico Veterinário Francisco Antonio Acuña. O estágio foi realizado sob orientação do Prof. Dr. Marcos Ferrante e teve duração total de 408 horas, dividas entre clínica médica de pequenos animais e produção e sanidade de camelídeos sul-americanos. Este trabalho visa descrever os locais onde se realizaram as atividades práticas, as respectivas instalações e as principais as atividades desenvolvidas, além de um retado de caso de candidemia por C. glabrata em cão, com intenso acometimento ósseo. O estágio supervisionado é uma excelente oportunidade para os estudantes de graduação integrarem todos os conhecimentos aprendidos ao longo do curso, mas não se limita a isso. Este período pode e deve ser encarado como uma excelente oportunidade de sair da zona de conforto, de fazer coisas novas e desafiadoras, como aprender um novo idioma, conhecer novos lugares, novas culturas e pessoas, além de ter mais responsabilidade e autonomia.

Palavras-chave: Doenças Emergentes; Candidíase Invasiva; *C. glabrata*; Camelídeos Andinos; Produção Animal.

ABSTRACT

The last stage of the Bachelor's degree in Veterinary Medicine at the Federal University of Lavras (UFLA) is a supervised internship related to the subject PRG107- Supervised Internship, divided into 408 practical hours and 68 theoretical hours. The practical activities aimed at qualifying the student in an area of his/her interest, followed by writing a technical report, in which relevant aspects of this experience are detailed and discussed. The first part was done at the clinic Servicios Veterinarios in Corrientes, province of Corrientes, Argentina, from October 31st to November 30th, 2022, with a duration of 184 hours, under the supervision of the Veterinarian Dr. Patricia Koscinczuk. The second part was done at the *Instituto Nacional de* Tecnología Agropecuaria (INTA) in the city of Abra Pampa, province of Jujuy, Argentina, from December 1st, 2022 to January 9th, 2023, with a duration of 224 hours, under the supervision of the Veterinary Francisco Antonio Acuña. The internship was performed under the supervision of Prof. Dr. Marcos Ferrante and had a total duration of 408 hours, divided between a small animal medical clinic and the production and health of South American camelids. This paper aims to describe the sites where the practical activities took place, their facilities and the main activities developed, and a case report of candidemia by C. glabrata in a dog with intense bone involvement. The supervised internship is an excellent opportunity for undergraduate students to integrate all the knowledge learned throughout the course, but it is not limited to this. This period can and should be seen as an excellent opportunity to leave the comfort zone, to do new and challenging things, such as learning a new language and getting to know new places, new cultures, and people, besides having more responsibility and autonomy.

Keywords: Emerging infectious diseases; Invasive candidiasis; *C. glabrata*; Andean Camelids; Animal Production.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fachada da Clínica Servicios Veterinarios	_ 2
Figura 2 - Atendimento de felinos com técnicas de abordagem amigáveis	_ 3
Figura 3 - Sala de espera e banheiro	_ 4
Figura 4 - Consultório I	_ 5
Figura 5 – Organização dos armários no consultório I	_ 6
Figura 6 – Urinálise	_ 7
Figura 7 – Vermifugação	_ 7
Figura 8 – Consultório e sala de cirurgia	_ 9
Figura 9 – Equipamentos para análises complementares do consultório II	_ 9
Figura 10 – Monitoramento da pressão cardíaca em gatos e cães	10
Figura 11 – Realização de eletrocardiograma e fluidoterapia em paciente cardiopata	10
Figura 12 – Procedimentos cirúrgicos eletivos	11
Figura 13 – Monitoramento de pacientes	11
Figura 14 - Sala de internação e microscopia	12
Figura 15 - Sala de internação e análises microscópicas	13
Figura 16 – Corredor e cozinha	13
Figura 17 – Peluquería profesional e quintal	14
Figura 18 - Estrutura química do cetoconazol e do itraconazol	17
Figura 19- Padrão de susceptibilidade de cepas de fungos wild type isoladas em sangu	ıe
humano	18
Figura 20 - Comparação de diferentes métodos de identificação das espécies de Cand	ida spp
	21
Figura 21 – Animal no dia da primeira consulta	22
Figura 22 – Comparação radiográfica do MTE no dia 21/10/22 e no dia 31/10/22, real	lizado
pelo DIVET – Centro de Diagnostico Veterinario, Corrientes, Argentina	23
Figura 23 - Citologia do líquido sinovial da articulação MTE, realizada pelo setor de	
microbiologia da UNNE	26
Figura 24 - Animal com progressão da afecção	
Figura 25 - Radiografia do membro torácico esquerdo no dia 17/11/2022, realizada per	elo
DIVET – Centro de Diagnostico Veterinario, Corrientes, Argentina	28

Figura 26 - Animal apresentando efeitos adversos ao tratamento	29
Figura 27 - Animal 16 dias após suspensão do tratamento	30
Figura 28 - Mapa Organizacional do INTA	34
Figura 29 - Fachada da EEA INTA Abra Pampa	36
Figura 30 - Mapa da Província de Jujuy, Argentina	37
Figura 31 - Localização da AER e da EEA INTA Abra Pampa	38
Figura 32 - Prédios da EEA INTA Abra Pampa	39
Figura 33 - Salão de Capacitações	39
Figura 34 - Moradia da Direção da EEA INTA e SUM	40
Figura 35 - Laboratório de Produção Vegetal	40
Figura 36 - Equipamentos do Laboratório de Produção Vegetal	41
Figura 37 - Processo de replicação de batatas para comercialização	42
Figura 38 - Laboratório de Produção Animal	43
Figura 39 - Sala de faena	43
Figura 40 - Exposição de machos reprodutores	44
Figura 41 - Separação da tropa por cores	44
Figura 42 - Realização de exame coprológico em propriedade particular	45
Figura 43 - Inspeção de tekes recém nascidos	46
Figura 44 - Currais e piquetes específicos para manejo de lhamas	47
Figura 45 - Galpão de tosquia	47
Figura 46 - Vicunhas sendo guiadas até o galpão para a tosquia	48
Figura 47 - Exposição sobre valor agregado as fibras naturais	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Hemograma do dia 31/10/2022, analisado pelo Centro de Análisis Clínicos	Dr.
Marcomini, Corrientes, Argentina	24
Tabela 2: Bioquímica sérica do dia 31/10/2022, analisada pelo Centro de Análisis Cl	ínicos
Dr. Marcomini, Corrientes, Argentina	25
Tabela 3: Hemograma do 12/12/2022, analisado pelo Centro de Análisis Clínicos Dr	•
Marcomini, Corrientes, Argentina	29
Tabela 4: Análise bioquímica do dia 12/12/2022, analisado pelo Centro de Análisis C	Clínicos
Dr. Marcomini, Corrientes, Argentina.	30

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

°C Graus Celsius

AER Agência de Extensão Rural

AINES Anti-Inflamatórios Não Esteroidais

ALT Aspartato Aminotransferase

AST Alanina Aminotransferase

ATB Antibiótico

BID Bis in die (duas vezes ao dia)

CD Craniocaudal

CHCM Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média

CIM Concentração Inibitória Mínima

CIM₉₀ Concentração mínima para inibir o crescimento de 90% das cepas

CITES Convenção sobre Comércio Internacional das Espécies da Flora e

Fauna Selvagem em Perigo de Extinção

cm Centímetro

COX-2 Ciclo-oxigenase-2

DNA Ácido Desoxirribonucleico

EEA Estação Experimental Agropecuária

EPA Adesina Epitelial

EUCAST European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

FA Fosfatase Alcalina

g Grama

g/dL Gramas por decilitro

h Horas

HCM Hemoglobina Corpuscular Média

in situ fenômenos observados em seu lugar natural de estrutura ou órgão

in vitro fenômenos observados em laboratório ou em tubo de ensaio

in vivo fenômenos observados dentro de um organismo ou em tecido vivo

INTA Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria

Kg Quilograma

km Quilômetros

km² Quilômetros Quadrados

m Metros

mg Miligrama

ML Médio-lateral

mm³ Milímetro Cúbico

MTE Membro Torácico Esquerdo

PCR Reação em Cadeia da Polimerase

pH Potencial Hidrogeniônico

RFLPs Polimorfismos de Comprimento dos Fragmentos de Restrição

Genômica

SAAA Setor Agropecuário, Agro alimentício e Agroindustrial Argentino

SID Semel a die (uma vez a dia)

spp. Espécies

SUM Salão de Usos Múltiplos

TCC Trabalho de Conclusão de Curso

TID Ter in die (três vezes ao dia)

UFLA Universidade Federal de Lavras

UI/ml Unidade Internacional por Mililitro
UNNE Universidad Nacional del Nordeste

VCM Volume Corpuscular Média

VO Via Oral

SUMÁRIO

INTROD)UÇÃO	1
CAPÍTU	LO 1. CLÍNICA SERVICIOS VETERINARIOS	2
1. I	Descrição da clínica Servicios Veterinarios	3
1.1.	Sala de Espera	4
1.2.	Consultório I	4
1.3.	Consultório II	8
1.4.	Sala de internação e análises microscópicas	12
1.5.	Área comum	13
1.6.	Peluquería profesional	14
2. 1	Relato de Caso: Infecção óssea por Candida glabrata em cão	14
2.1.	Revisão Bibliográfica	14
2.2.	Relato de Caso	21
2.3.	Discussão	31
2.4.	Conclusão	33
CAPÍTU	LO 2. INSTITUTO NACIONAL DE TECNOLOGÍA AGROPECUARIA	A (INTA)
		33
3.	Descrição da Estação Experimental Agropecuária INTA Abra Pampa	36
3.1.	Laboratório de Produção Vegetal	40
3.2.	Laboratório de Produção Animal	42
3.3.	Laboratório de Recursos Naturais	47
3.4.	Conclusão	50
CONSID	ERAÇÕES FINAIS	50
REFERÊ	NCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52

INTRODUÇÃO

A última etapa da formação acadêmica em Medicina Veterinária na Universidade Federal de Lavras (UFLA), é composta por um estágio supervisionado relativo à disciplina PRG107- Estágio Supervisionado, dividido entre 408 horas práticas e 68 horas teóricas. As atividades práticas visam a capacitação do aluno em alguma área de seu interesse, seguida da escrita de um documento técnico, de caráter dissertativo, no qual se detalhe e discuta aspectos relevantes dessa experiência.

A primeira parte das atividades práticas foi realizada na clínica *Servicios Veterinarios* na cidade de Corrientes, província de Corrientes, Argentina, no período de 31 de outubro a 30 de novembro de 2022, com duração de 184 horas, sob a supervisão da Médica Veterinária Dra. Patrícia Koscinczuk.

A segunda parte foi realizada no *Instituto Nacional de Tecnología Agropecuária* (INTA) na cidade de Abra Pampa, província de Jujuy, Argentina, no período de 01 de dezembro de 2022 a 09 de janeiro de 2023, com duração de 224 horas, sob supervisão do Médico Veterinário Francisco Antonio Acuña.

O estágio foi realizado sob orientação do Prof. Dr. Marcos Ferrante e teve duração total de 408 horas, dividas entre clínica médica de pequenos animais e produção e sanidade de camelídeos sul-americanos.

Este trabalho objetiva descrever os locais onde se realizou o estágio supervisionado, as respectivas instalações, as principais as atividades desenvolvidas, além de relatar um caso acompanhado na clínica da Dra. Patricia Koscinczuk.

CAPÍTULO 1. CLÍNICA SERVICIOS VETERINARIOS

A clínica Servicios Veterinarios tem mais de 30 anos e está localizada na avenida San Martín 1963, na cidade de Corrientes, província de Corrientes, Argentina (Figura 1). O espaço é dividido em dois ambientes distintos: a clínica veterinária, com foco em comportamento, bemestar e sanidade de animais de companhia, sob responsabilidade da médica veterinária Dra. Patricia Koscinczuk e também, a *peluquería profesional* (tosa profissional), com foco em cinofilia, competições e reprodução de cães, sob responsabilidade do médico veterinário Javier Mauriño.



Figura 1 - Fachada da clínica Servicios Veterinarios

Fonte: da autora (2022).

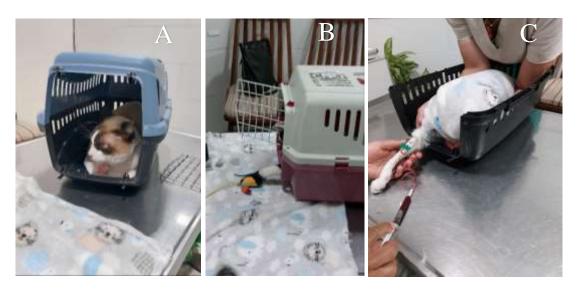
No momento do estágio, trabalhavam quatro médicos veterinários divididos entre os dois setores, em dois turnos, de 9h às 13h, e de 17h às 21h. No período da manhã, uma veterinária trabalhava com fisioterapia e reabilitação. Além disso, nas manhãs de terça e/ou quarta-feira, a clínica contava com os serviços de um cirurgião veterinário volante, que realizava os procedimentos agendados para a semana.

A clínica oferecia muitos tipos de serviços, como análises laboratoriais de citologia vaginal, urinálise e coprológico, atendimento clínico veterinário, consulta etológica, fisioterapia e reabilitação animal, vermifugação de animais de companhia, cirurgias eletivas, como

castrações e limpeza de dentes, protocolos vacinais, inseminação artificial de cães, cirurgias estéticas, além de corte de unhas, banho e tosa profissional.

Todos os atendimentos e exames clínicos eram feitos de maneira a promover a segurança do médico veterinário, do tutor e do animal, respeitando a individualidade e comportamento natural de cada espécie. A clínica tinha certificação de *Cat Friendly Veterinarian* pela *American Association of Feline Practitioners* e se destaca pela abordagem clínica dos pacientes felinos (Figura 2).

Figura 2 - Atendimento de felinos com técnicas de abordagem amigáveis



Técnicas de manejo mais amigáveis adaptadas a espécie felina, por exemplo, mantendo-o num ambiente onde possa esconder-se e sentir-se mais protegido (A); jaula aberta para que possa sair quando se sentir à vontade, com brinquedos a disposição durante a anamnese (B); coleta de sangue com técnica para diminuir o estresse do animal (C). Fonte: da autora (2022).

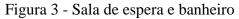
1. Descrição da clínica Servicios Veterinarios

O espaço conta com dois pavimentos, sendo a clínica veterinária e a *peluquería* no térreo e um apartamento no andar superior. O pavimento no qual se localiza a clínica conta com estacionamento, sala de espera, dois consultórios, sendo que em um deles se realizavam os procedimentos cirúrgicos, banheiro, sala de internação para o pré e pós operatório, cozinha com lavanderia, área com tanque e almoxarifado, além de duas salas e um quintal associados a *peluquería profesional*.

1.1. Sala de Espera

A sala de espera era composta por um sofá e cadeiras para espera do atendimento, além de uma mesa com telefone fixo e uma agenda para organizar as consultas (Figura 3A). A sala de espera dava acesso a uma escadaria para o apartamento no piso superior, a *peluquería profesional*, aos dois consultórios clínicos e também, ao banheiro de uso comum entre os tutores dos animais e os funcionários da clínica. Neste banheiro, havia um armário onde se guardavam os jalecos e os pijamas cirúrgicos utilizados na rotina, além de duas jaulas para felinos (Figura 3B).







Sala de espera com acesso ao banheiro, aos dois consultórios, a *peluquería profesional* e ao apartamento do piso superior (A); Banheiro com armário para guardar objetos pessoais, jalecos e pijamas, além de duas jaulas para felinos (B). Fonte: da autora (2022).

1.2. Consultório I

O consultório de atendimento I contava com uma mesa de aço inoxidável para avaliação física dos animais, mesa de escritório com cadeira e um notebook com o *software* Vetter® (Vetter 5® *Gestión Veterinaria Integral - Software Veterinario*) para gestão da clínica, duas cadeiras para os tutores se acomodarem, ar condicionado, ventilador de teto, armários com medicamentos tópicos, orais e injetáveis, ferramentas e acessórios para consulta clínica, lixeira para lixo comum e um recipiente específico para descarte de perfurocortantes, além de lavabo e uma balança digital para animais de até 15Kg (Figura 4).



Figura 4 - Consultório I

Consultório equipado com notebook, balança digital, mesa de exame clínico e diversos medicamentos. Fonte: da autora (2022).

Nos armários se encontravam diversos livros para consulta e estudo; materiais para higienização do ambiente, da mesa de exame e dos pacientes, como amônia quaternária, iodo povidine, álcool 70%, água oxigenada; recipientes com gaze e algodão; lâminas para citologia e esfregaço sanguíneo; tubos para hemograma; medicamentos tópicos, orais e injetáveis; fitas para exame de urinálise; lavabo com detergente, toalha e papel toalha; além de diversas ferramentas e acessórios para os exames clínicos, como estetoscópio, bocais, seringas, escalpes, agulhas hipodérmicas, equipos, diversos tipos de fluidos e ampolas de medicamentos (Figura 5).



Figura 5 – Organização dos armários no consultório I

Fonte: da autora (2022).

Os armários foram organizados de modo a tornar a rotina de trabalho mais produtiva e agilizar o atendimento. Nele se encontravam livros para consulta rápida ou para estudo, que eram organizados de acordo com temáticas, como patologia veterinária, histologia, citologia, semiologia, clínica médica de cães e gatos, terapêutica, diagnóstico por imagem, etologia, técnicas de análises laboratoriais, cinofilia, reprodução de cães, entre outras. Os materiais de higiene e descontaminação ficavam próximos ao lavabo.

Os medicamentos de uso tópico ou oral eram organizados por grupos farmacológicos, por exemplo, em estantes de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), glicocorticoides, antiparasitários, protetores gástricos; medicamentos de uso oftálmico e feromônios felinos. Nas gavetas do armário inferior se encontravam os medicamentos injetáveis, seringas, escalpes, agulhas hipodérmicas, medicamentos de via oral fracionados, além de também servir como almoxarifado para repor o estoque das estantes.

Neste consultório são realizavam diversos tipos de exames, como urinálise para monitorar pacientes em tratamento e também, como exame coadjuvante no diagnóstico de afecções renais (Figura 6). Ademais, também eram realizados diversos tipos de vacinações, como antirrábica (*Bagovac*[®] *Rabia - Biogenisis Bagó*), contra cinomose e parvovírus para filhotes (*Novibac*[®] *Puppy DP – MSD Salud Animal*), quíntupla contra cinomose, adenovírus

tipo 2, parainfluenza e parvovírus canino (*Vanguard*[®] *Plus 5 - Zoetis*), contra rinotraqueíte, calicivírus e panleucopenia felina (*Felocell*[®] *3 - Zoetis*), além da realização de protocolos de desparasitação e vermifugação de adultos e filhotes (Figura 7).

Figura 6 – Urinálise



Análise urinária seriada para monitoramento de pH de paciente com cálculos renais depois de alteração na dieta (A); monitoramento da função renal pela fita de urinálise (*Wiener Lab*®) de paciente após se iniciar terapia com cetoconazol pela via oral (B); avaliação de densidade pelo refratrômetro (C). Fonte: da autora (2022).

Figura 7 – Vermifugação



Realização de primeira vermifugação em oito filhotes de Golden Retriver que nasceram por cesárea na mesma clínica, antes (A) e depois (B) de fornecer levamisol pela via oral. Fonte: da autora (2022).

Neste consultório também eram realizadas as consultas etológicas, nas quais os tutores buscam ajuda para algum tipo de desvio de comportamento do animal, seja por medo ou fobias, comportamentos repetitivos, agressividade e problemas de eliminação. Este tipo de consulta era agendada previamente e recomendava-se que todas as pessoas que convivessem com o animal fossem ao consultório, para que houvesse uma análise do caso, discussão e planejamento das

estratégias terapêuticas com toda a família. Enquanto a médica veterinária conversava com os tutores, buscando entender a queixa e o histórico clínico, era feita uma anamnese por meio de uma conversa simples e fluida, na qual o animal ficava solto no consultório, para que pudesse ser observado.

Para se tratar os desvios de comportamento é imprescindível a adesão dos tutores à terapia, visto que, além das mudanças no ambiente onde o animal fica, muitas vezes, também é necessário o uso de medicação oral por meses. Desta forma, é necessário haver um canal de comunicação claro e eficaz entre o médico veterinário e os tutores, para que o tratamento seja eficaz e resulte em melhor qualidade de vida, tanto para o animal, quanto para os responsáveis.

1.3. Consultório II

O consultório II estava equipado com uma mesa de aço inoxidável para avaliação física dos animais, cadeira para o tutor se acomodar, lixeira para lixo comum e recipiente para descarte de perfurocortantes (Figura 8). Próximo ao lavabo se encontravam substâncias para higienização do ambiente, da mesa de exame clínico e dos pacientes, como iodo povidine, álcool 70%, água oxigenada, amônia quaternária; recipientes com gaze e algodão; lâminas para citologia e esfregaço sanguíneo; tubos para hemograma; medicamentos orais e injetáveis; lavabo com detergente, toalhas e papel toalha; além de diversos materiais e acessórios para as consultas clínicas e procedimentos cirúrgicos, como estetoscópio, bocais, seringas, escalpes, agulhas hipodérmicas, equipo, fluidos, ampolas de medicamentos injetáveis e gazes estéreis.



Figura 8 – Consultório e sala de cirurgia

Fonte: da autora (2022).

Este consultório estava equipado com centrífuga tanto para macro tubo (*Arcano*® *TDL*-4), quanto para microhematócrito (*Presvac*® *CMH*-28) (Figura 9). Apesar disso, os médicos veterinários optavam por enviar as análises sanguíneas para um laboratório parceiro, devido à alta demanda de hemogramas durante os horários de atendimento.



Figura 9 – Equipamentos para análises complementares do consultório II

Sobre a mesa a esquerda, a centrífuga de macro tubo (Arcano[®] TDL-4) e próximo ao lavabo a direita, o aparelho de microhematócrito (Presvac[®] CMH-28). Fonte: da autora (2022).

Neste consultório eram realizados consultas e exames de animais cardiopatas ou com suspeita, pois era equipado com tensiômetro veterinário (*SunTech*® *Vet25E Medical, Inc*), eletrocardiograma e suporte para fluidoterapia (Figura 10). Além disso, os animais eram mantidos perto de seus tutores, para que se sentissem mais seguros, confortáveis e protegidos, facilitando o manejo e a realização dos exames (Figura 11).

Figura 10 – Monitoramento da pressão cardíaca em gatos e cães



Exame de pressão arterial em felino (A) e canino (B) com o aparelho de tensiômetro veterinário (SunTech® Vet25E Medical, Inc). Fonte: da autora (2022).

Figura 11 – Realização de eletrocardiograma e fluidoterapia em paciente cardiopata



Paciente com dilatação cardíaca realizando eletrocardiograma (A) e fluidoterapia com Ringer Lactato pela via subcutânea (B e C). Além de acompanhar os procedimentos, o tutor ajudava a posicionar o animal, para que este se sinta mais tranquilo e protegido. Fonte: da autora (2022).

Ademais, eram realizados procedimentos cirúrgicos eletivos, como castração de cães e gatos, limpeza de dentes, biópsias, retirada de pequenos tumores e cirurgias estéticas (Figura 12). A sala era equipada com máquina de tricotomia, galão de oxigênio, aparelho para monitoramento de sinais vitais (*Shenzhen PlusVet*®, *Promed Technology*), gazes estéreis, instrumental cirúrgico e pano de campo estéril (Figura 13). Os procedimentos eram realizados por um cirurgião veterinário volante em um ou dois dias na semana, conforme a demanda.



Figura 12 – Procedimentos cirúrgicos eletivos

Posicionamento de pacientes anestesiados para a realização de procedimentos cirúrgicos de biópsia de tumor em palato duro (A), castração de macho com testículo retenido (B) e excisão de mastocitoma multifocal de baixo grau (C). Fonte: da autora (2022).



Figura 13 – Monitoramento de pacientes

Utilização de aparelho para monitoramento dos sinais vitais (*Shenzhen PlusVet*®, *Promed Technology*), como frequência cardíaca e saturação de oxigênio durante os procedimentos cirúrgicos em caninos (A) e felinos (B). Fonte: da autora (2022).

1.4. Sala de internação e análises microscópicas

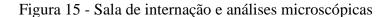
A sala de espera também dava acesso a uma área, na qual se encontravam jaulas para internação de cães e gatos; balança digital para animais de até 80Kg; geladeira para armazenamento de vacinas e fármacos termosensíveis; mesa com cadeira e microscópio de luz; livros de cito e histopatologia; ventilador de teto; armário para armazenar panos e toalhas limpos, tigelas para fornecimento de água aos animais, coleiras e peitorais; além de uma mesa de apoio com cadeira para momentos de estudo (Figura 14).



Figura 14 - Sala de internação e microscopia

Fonte: da autora (2022).

A clínica não oferecia serviço de internação prolongada ou guarda temporária de animais; estes permaneciam internados exclusivamente por algumas horas, para que se pudesse acompanhar a indução e a recuperação anestésica no pré e pós operatório, respectivamente. A sala possuia quatro jaulas de plástico com piso removível para cães, que eram facilmente higienizáveis (Figura 15A). Para felinos, havia jaulas individuais de plástico e teto removível, que facilitam o manejo e o monitoramento. Além disso, também eram realizadas as análises coprológicas, de esfregaço sanguíneo e citologias vaginais (Figura 15B).





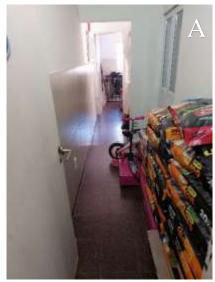


Jaulas para internação provisória dos animais (A); mesa equipada com microscópio óptico, lâminas e lamínuas, óleo de imersão e óleo de limpeza para cristais, além de guias e livros de consulta para o diagnóstico citológico (B). Fonte: da autora (2022).

1.5. Área comum

A sala de recepção dava acesso a um corredor, no qual ficavam estocados sacos de rações para venda a varejo (Figura 16A). Este corredor levava até a cozinha, na qual se encontrava uma pia de aço inox; bancada com os reagentes para colorações, como panóptico e Giemsa; máquina de lavar; forno para esterilização de materiais e utensílios cirúrgicos e armário para estocar materiais de limpeza e reagentes (Figura 16B).

Figura 16 – Corredor e cozinha





Corredor onde se estocam as rações para venda a varejo (A); Cozinha na qual se fazem as colorações de Giemsa e Panóptico (B). Fonte: da autora (2022).

1.6. Peluquería profesional

Ao final do corredor se encontrava a *Peluquería profesional* (banho e tosa profissional), a qual era equipada com três mesas antiderrapantes próprias para caninos; ar condicionado; ventilador de teto; tanque em aço inox para banhar os animais; gaiolas de metal; inúmeros utensílios e materiais para corte de pelos e unhas; produtos para a higiene dos animais; produtos de limpeza do ambiente; toalhas de algodão; secadores profissionais; lixeira para lixo comum; além de guias, peitorais e coleiras (Figura 17A). Acoplado ao banho e tosa, havia um quintal, no qual os animais podiam ficar soltos, tomar sol e socializarem-se (Figura 17B).

Figura 17 – Peluquería profesional e quintal



Peluquería profesional preparada para atender até dois caninos por vez (A); área externa para os animais socializarem-se, aguardarem atendimento na peluquería ou tomarem sol (B). Fonte: da autora (2022).

2. Relato de Caso: Infecção óssea por *Candida glabrata* em cão

2.1. Revisão Bibliográfica

Características do agente

Os fungos do gênero *Candida* são leveduras extremamente ubíquas com características muito diversas. Este gênero inclui mais de 160 espécies, das quais apenas 18 são consideradas patogênicas (LÓPEZ, *et al.*, 2005). Filogeneticamente, *Candida glabrata* se assemelha mais a

levedura empregada na panificação, *Saccharomyces cerevisiae*, do que com outras espécies de *Candida* spp. Além disso, diferentemente de outros fungos patogênicos, *C. glabrata* não produz secreções proteolíticas nem sofre transformação de levedura para hifas verdadeiras. No entanto, esta desenvolveu adaptações ao comensalismo e é um componente da microbiota da cavidade oral, da vagina e dos intestinos de seres humanos saudáveis (UNDERHILL e ILIEV, 2014).

As infecções sistêmicas causadas por fungos estão se tornando um grande problema nos hospitais do mundo inteiro. Na medicina humana, as infecções fúngicas oportunistas estão associadas a uma taxa de mortalidade de 20-95%, apesar da disponibilidade e do uso de fármacos antifúngicos (BONGOMIN *et al.*, 2017). Neste contexto, o gênero *Candida* é o mais prevalente e responsável por cerca de 30-72% desta taxa de mortalidade, dentre a qual, *C. glabrata* contribui com cerca de 10-35%. No continente Europeu, nos Estados Unidos e na Austrália, *C. glabrata* é a espécie mais comum depois de *Candida albicans*, enquanto na América Latina e na Ásia, ocupa o quarto lugar, atrás de *Candida. tropicalis* e *Candida parapsilosis* (LAMOTH *et al.*, 2018).

Sua patogenicidade está associada a fatores de virulência muito eficazes, como sua flexibilidade metabólica, que permite adaptar-se e fazer uma rápida reprogramação transcricional quando há mudanças nas condições ambientais; sua robusta resistência tanto à falta de nutrientes, quanto ao estresse oxidativo; a plasticidade do seu genoma haploide com formação de novos cromossomas; além de famílias multigênicas de adesinas de superfície celular (VALE-SILVA e SANGLARD, 2015; GALOCHA et al., 2019). Além de aderir a diversos tecidos do organismo hospedeiro, *C. glabrata* consegue evitar a fagocitose pelos macrófagos e pode se disseminar para vários órgãos, causando candidíase disseminada (KUMAR et al., 2019). Do ponto de vista clínico, outra característica muito importante de *C. glabrata*, é sua capacidade de formar biofilme, o que aumenta ainda mais a sua tolerância à terapia antifúngica convencional (SILVA et al., 2012).

Um dos principais grupos de adesinas é codificado pela subfamília do gene EPA (adesina epitelial), na qual o EPA1p é responsável por cerca de 95% da aderência de *C. glabrata* nos testes *in vitro*. Além disso, o EPA6 tem sua expressão elevada durante a infecção do trato urinário *in vivo*, sugerindo que *C. glabrata* é capaz de se adaptar a diferentes condições ambientais (SILVA *et al.*, 2012).

A patogenicidade parece estar baseada numa "estratégia furtiva", caracterizada pelo fato de que pode persistir durante semanas em ratos imunocompetentes, após infecção sistêmica, induzindo respostas imunológicas brandas. Por não formar pseudohifas, *C. glabrata* induz uma resposta imune menos vigorosa dos neutrófilos, quando comparada a *C. albicans* (CHENG *et al.*, 2014). Além disso, foi demonstrado que *C. glabrata* pode atravessar barreiras celulares, como enterócitos humanos, com quase nenhum dano induzido às células hospedeiras (PEREZ-TORRADO *et al.* 2012). Ademais, o agente também se aproveita de ferimentos ou traumas acidentais provocados por procedimentos médicos, como o uso de cateteres, pelos quais pode atravessar as barreiras celulares sem depender de hidrolases ou da secreção de filamentos para invasão do hospedeiro, como realizado por *C. albicans* (VALE-SILVA e SANGLARD, 2015).

Terapia antifúngica

Uma das limitações da terapia antifúngica é o desenvolvimento de fármacos que atuem somente nas células eucariotas dos fungos, sem serem tóxicas às células do organismo hospedeiro. Nos casos de infecções fúngicas invasivas, três classes de fármacos têm sido utilizadas: polienos (nistatina e anfotericina B), azóis (fluconazol, voriconazol, posaconazol e itraconazol) e equinocandinas (caspofungina, micafungina, anidulafungina), sendo esta última a classe mais recente de antifúngicos. Para *C. glabrata*, os polienos e as equinocandinas possuem natureza antifungicida, enquanto os azóis, antifungistática (GEDDES-MCALISTER e SHAPIRO, 2018).

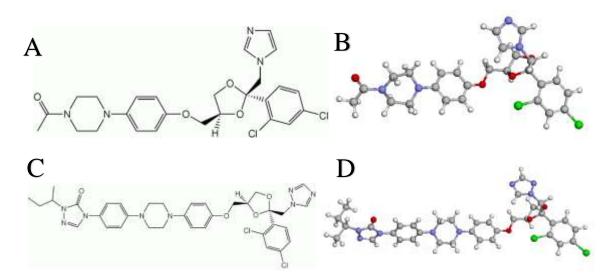
Os polienos têm capacidade de interagir com o ergosterol dentro da membrana celular fúngica, criando poros, pelos quais há perda de conteúdo citoplasmático, e consequentemente, morte celular (GEDDES-MCALISTER e SHAPIRO, 2018). Além disso, a anfotericina B consegue extrair o ergosterol da membrana plasmática fúngica pelos agregados extra membranosos do fármaco, o que causa a desestabilização da membrana, seguida de morte celular (ANDERSON *et al.*, 2014). Já as equinocandinas, por serem a classe mais nova, têm uso recomendado para casos especiais, como cepas de *Candida* spp. resistentes ao fluconazol. As equinocandinas inibem a enzima $\beta 1,3$ -glucan synthase, codificada pelos genes FK1/2 e desta forma, impedem a síntese de $\beta 1,3$ -glucan, componente essencial da membrana plasmática de inúmeras espécies de fungos (SILVA *et al.*, 2012).

Os azóis têm efeito fungistático ao interferirem na enzima fúngica *lanosterol 14-ademetilase*, codificada pelo gene ERG11, o que diminui a disponibilidade de ergosterol na

membrana plasmática, além de causar um acúmulo de esteróis intermediários tóxicos (GEDDES-MCALISTER e SHAPIRO, 2018). Por serem fármacos mais acessíveis, podem ser priorizados para tratar muitos casos de candidíases, principalmente o fluconazol, devido ao seu baixo custo, alta eficácia e menores efeitos colaterais.

Os azóis podem ser divididos em dois subgrupos, os imidazólicos (cetoconazol, miconazol e clotrimazol) e os triazóis (fluconazol, itraconazol, voriconasol, posaconazol e isavuconazol). Todos os azóis contêm um anel azólico de cinco elementos com nitrogênio: os imidazólicos contêm dois átomos de nitrogênio enquanto os triazóis, três (DODDS e PERFECT, 2020) (Figura 18).

Figura 18 - Estrutura química do cetoconazol e do itraconazol



Em azul, átomos de nitrogênio (N), em vermelho, oxigênio (O) e em verde, cloro (Cl). Os imidazólicos possuem dois átomos de N no anel azólico, enquanto os triazóis, três. A e B – Estrutura química do cetoconazol 2D e 3D, respectivamente; C e D - Estrutura química do itraconazol 2D e 3D, respectivamente. Fonte: A e C – Shaddack (2022); B e D - Nicholas Rego e David Koes (2015).

O cetoconazol raramente é utilizado de forma sistémica devido à maior toxicidade e menor eficácia do que os triazóis. Devido a seus efeitos colaterais hepatotóxicos, o cetoconazol oral foi retirado dos mercados europeu e australiano em 2013, além de que nos Estados Unidos o governo impôs requisitos rígidos de rotulagem e restrições para prescrição. De forma similar, o Canadá emitiu uma comunicação de risco ecoando essas preocupações. Na medicina humana, o cetoconazol oral é indicado apenas para micoses endêmicas, onde alternativas não estão disponíveis ou não são viáveis. No entanto, o cetoconazol tópico é eficaz, seguro e amplamente prescrito para micoses superficiais (GUPTA e LYONS, 2015).

Mecanismos de resistência

Com o uso crescente dos compostos antifúngicos, o surgimento de resistência tem sido cada vez mais relatado. A resistência aos fármacos antifúngicos pode ser intrínseca, inerente à natureza do patógeno, ou adquirida, na qual ele se torna resistente a uma molécula à qual costumava a ser susceptível. Além disso, o espectro antifúngico varia de acordo com a espécie de fungo de forma similar ao que é bastante conhecido de antibióticos e bactérias (ARENDRUP, 2013).

Enquanto *C. albicans, C. dubliniensis* e *C. tropicalis* são normalmente suscetíveis a todos os antifúngicos usados para fugemia, *C. glabrata* é intrinsecamente menos suscetível ao fluconazol (Figura 19). De acordo com dados de um programa de vigilância mundial, a concentração inibitória mínima 90% (CIM₉₀) dos isolados de *C. glabrata* foi 5 a 7 vezes maior do que para isolados de *C. albicans* (CASTANHEIRA *et al.*, 2014). Além disso, devido à variação metodológica, os valores de CIM dos azóis abrangem as categorias suscetível (S), sensível aumentando a exposição (I) e resistente (R) para *C. glabrata*, levando à uma classificação aleatória. Desta forma, o EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) não considera *C. glabrata* como um alvo ideal para os azóis (ARENDRUP, 2013).

Figura 19- Padrão de susceptibilidade de cepas de fungos *wild type* isoladas em sangue humano

	Amphotericin	Echinocandins	Huconazole	traconazole	/oriconazo le	Posaconazole	5-flucytosine	erbinafine
Candida								
C. albicans	S	S	5	S	5	S	S	
C. glabrata	5	S	I-R*	S-I-R*	S-I-R*	S-I-R*	5	
C. krusei	S	5	R	1-R	S-I-R*	S-I-R*	R	
C. parapsilosis	S	S-I	5	5	5	S	S	
C. tropicalis	S	S	S	5	S	S	S	
5. cerevisiae	S	S	I-R*	S-I-R*	S-I-R*	S-I-R*	S	
Cryptococcus	S	S R R	5**	5	S	5	S	
Trichosporon	S-1-R	R	I-R	I-R	5	S	R	
Fusarium	S	R	R	R	S-I-R	S-I-R	R	S-I-R

Padrão de susceptibilidade de cepas que nunca foram expostas a antifúngicos antes, denominadas de *wild type*, no qual a suscetibilidade é indicada pelas abreviações S para suscetível, I para susceptível aumentando a exposição e R para resistente. Fonte: Arendrup *et al.* (2012).

A maioria dos casos de resistência adquirida, provém do uso inadequado dos antifúngicos, como é observado no aumento de casos de resistência antifúngica por *C. glabrata* (CHAPELAND-LECLERC *et al.*, 2010). Os determinantes genéticos de resistência ao fluconazol foram encontrados em 8% dos isolados de *C. glabrata* em comparação a 0,3% dos isolados de *C. albicans* (GLÖCKNER e CORNELY, 2015).

Em comparação às taxas de incidência de resistência em bactérias, a resistência em *Candida* spp. é um evento bastante raro. Candidíase não é uma patologia contagiosa e, portanto, raramente há transferência de isolados entre pacientes. Além disso, os mecanismos de resistência não podem ser transferidos via plasmídeos entre as leveduras, como ocorre em bactérias. Consequentemente, a resistência tem que surgir em cada isolado durante a exposição antifúngica, o que provavelmente é a razão para o nível limitado de resistência adquirida, dentro de uma perspectiva global (ARENDRUP, 2013).

A resistência aos azóis pode resultar de fatores quantitativos ou qualitativos das enzimas-alvo, reduzindo o acesso do fármaco no sítio de ação. As modificações qualitativas nas enzimas alvo resultam de mutações pontuais no ERG11, gene responsável pela produção de 14-ademetilase, que é o principal alvo dos azóis. O outro mecanismo primário de resistência, envolve o efluxo ativo do fármaco para fora da célula fúngica, por meio da ativação de dois tipos de proteínas de transporte de efluxo, codificadas por genes MDR ou CDR. Algumas cepas de *C. glabrata* podem ser intermediariamente resistentes a todos os azóis, além de que, cerca de 20% destas desenvolvem resistência durante o uso profilático ou durante tratamento com fluconazol (PFALLER e DIEKEMA, 2007).

Os polienos são um grupo farmacológico muito importante, pois a anfotericina B possui o maior espectro de atividade antifúngica e é utilizada em casos de infecções sistêmicas por *Candida* spp. em pacientes hospitalizados e imunossuprimidos. No entanto, *C. glabrata* se destaca pela capacidade de desenvolver mecanismos de resistência, como é possível notar nos isolados com mutações no gene ERG6, responsável pelo funcionamento normal da membrana celular, as quais podem causar resistência aos polienos. Apesar do desenvolvimento de resistência durante o tratamento ser incomum, relatos de cepas isoladas exibindo uma CIM mais elevada para anfotericina B têm sido frequentes (SILVA *et al.*, 2012).

A resistência às equinocandinas é explicada pela ocorrência de mutações nos genes que codificam as *síntases glucanas*, complexo enzimático com pelo menos duas subunidades: uma

subunidade catalítica codificada por três genes relacionados (FKS1, FKS2 e FKS3), e uma subunidade reguladora (Rho1p). Acredita-se que o aumento elevado das taxas de CIM de *C. glabrata* às equinocandinas está associada a uma série de substituições de um único aminoácido, em decorrência de mutações dos genes alvo FKS1 e FKS2 (ARENDRUP, 2013).

Métodos de diagnóstico

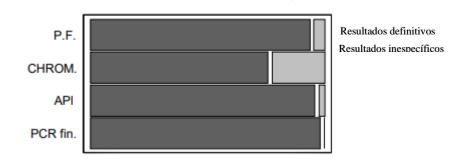
O diagnóstico laboratorial de candidíases é problemático, visto que as culturas de sangue podem ser negativas em até 50% dos casos de infecções profundas comprovadas por autópsia. Além disso, os sintomas clínicos de fungemia não são indicativos de espécies particulares de *Candida* spp., e podem ser induzidas por outros microrganismos (SILVA *et al*, 2012).

Ademais, muitas das espécies de *Candida* spp. clinicamente relevantes são anamórficas e carecem de características sexuais, duas características morfológicas principais nas quais se baseia a classificação dos fungos. Portanto, a classificação apenas em características morfológicas para *Candida* spp. é subjetiva. Por isso, o método de diagnóstico mais valioso é por biologia molecular, no qual se identifica as espécies de *Candida* spp. com base na reação em cadeia da polimerase (PCR) (LÓPEZ *et al.*, 2005).

Além destes, existem métodos para a identificação das espécies de *Candida* spp. com base na variação genética, os quais incluem: análise de diferenças cariotípicas por eletroforese e polimorfismo de comprimento dos fragmentos de restrição genômica (RFLPs), por hibridização do ácido desoxirribonucleico (DNA). Todavia, os métodos de genotipagem baseados em PCR, por meio da amplificação de sequências repetitivas e não repetitivas, oferece a vantagem de manipular menos as amostras (LÓPEZ *et al.*, 2005).

Existem ainda testes que discriminam qualquer espécie de *Candida* spp, como Zimograma, Auxonograma, baseados na fisiologia, CHROMagar[®], API20C[®] e *PCR fingerprinting*. Segundo López e colaboradores (2005), não existe diferença significativa entre a identificação das espécies de *Candida* spp. pelos métodos fisiológicos, API20C[®] e *PCR fingerprinting*. No entanto, esses resultados mostram uma maior eficiência na identificação das espécies de *Candida* spp. do que a observada com o uso do meio CHROMagar[®] (p<0,001), por apresentarem menos resultados inespecíficos (Figura 20).

Figura 20 - Comparação de diferentes métodos de identificação das espécies de Candida spp.



PF (Auxonograma e zimograma), CHROMagar®, API20C® e *PCR fingerprinting*. Cinza escuro: resultados definitivos; cinza claro: resultados inespecíficos. Fonte: López *et al.* (2005).

O CHROMagar[®] Candida (*CHROMagar Company*[®], *Paris, França*), é um meio de cultura para diferenciar as espécies de *Candida* spp., no qual *C. glabrata* aparece em colônias brancas, rosas ou roxas. A incorporação destes meios tem sido um grande avanço na identificação presuntiva de leveduras, pois permitem reconhecer a presença simultânea de duas ou mais espécies presentes no mesmo hospedeiro. A orientação sobre o agente envolvido na infecção permite a seleção do antifúngico mais apropriado, até que a identificação definitiva seja feita pelos métodos baseados em PCR ou em testes como a assimilação e fermentação de carboidratos, caracterização morfológica do crescimento de tubo germinativo, clamidósporos, filamentos, entre outros (SILVA *et al.*, 2012).

2.2. Relato de Caso

Um canino macho da raça Shar Pei Chines, não castrado, de 1 ano e 10 meses, pesando 18,5 Kg, deu entrada na clínica *Servicios Veterinarios* no dia 31/10/22. O animal estava claudicando do membro torácico esquerdo (MTE) e apresentava inchaço na região da articulação úmero-rádio-ulnar (Figura 21). O animal não tinha alteração de parâmetros fisiológicos, mas demonstrou muita dor à palpação do MTE. Os tutores acreditavam que a lesão poderia ser decorrente de um trauma mecânico, visto que o animal tem o hábito de saltar e de se levantar com brutalidade.



Figura 21 – Animal no dia da primeira consulta

Paciente apresentando falta de reflexos proprioceptivos (A) e inchaço na região da articulação úmerorádio-ulnar esquerda (B). Fonte: da autora (2022).

Os tutores relataram que a articulação úmero-rádio-ulnar começou a inchar dez dias antes, na qual lhe foram administrados analgésicos - não sabiam dizer quais - e supostamente o inchaço diminuiu. Em seguida, o cotovelo voltou a inchar e, no momento da consulta na clínica *Servicios Veterinarios*, já havia perda de reflexos proprioceptivos, dor e perda de função do MTE. Além disso, levaram uma radiografia que lhes foi solicitada por outro médico veterinário e realizada dez dias antes (Figura 22A e C). Durante a consulta, foi solicitada a realização de uma nova radiografia do MTE, nas projeções médio-lateral (ML) e craniocaudal (CD) (Figura 22B e D).

31/10/22

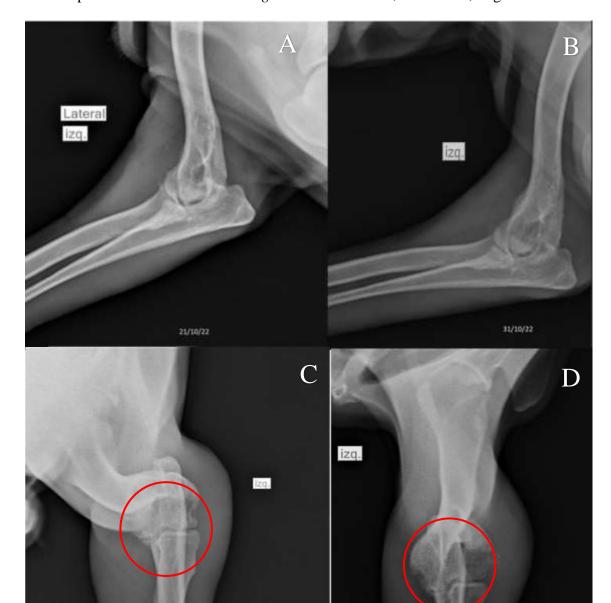


Figura 22 – Comparação radiográfica do MTE no dia 21/10/22 e no dia 31/10/22, realizado pelo *DIVET – Centro de Diagnostico Veterinario*, Corrientes, Argentina

Acompanhamento radiológico do membro torácico esquerdo do paciente dez dias antes da consulta e no mesmo dia. Percebe-se que houve progressão acelerada da afecção, com muita perda óssea na região da articulação úmero-rádio-ulnar (círculo vermelho). A e C - Posicionamento ML e CD, respectivamente, dez dias antes da consulta; B e D – Posicionamento ML e CD, respectivamente, no mesmo dia da consulta. Fonte: Clínica *Servicios Veterinarios* (2022).

21/10/22

Observa-se na primeira radiografia, cortical óssea irregular e adelgaçada, com radiodensidade reduzida, material radiodenso periarticular e aumento de radiodensidade dos tecidos moles regionais, compatíveis com osteoartrite, inflamação e edema (Figura 22A e C). No dia da consulta, observou-se corticais rugosas na região distal de úmero, com material radiodenso pericortical e radiodensidade de epicôndilo lateral predominantemente radioluscente. Os tecidos moles regionais apresentavam radiodensidade aumentada, sendo compatível com osteólise e osteíte de possível origem neoplásica, infecciosa ou inflamatória que, em comparação ao controle anterior, indicava progressão acelerada da afecção (Figura 22B e D).

No mesmo dia, foram solicitados exames complementares de hemograma e bioquímica sérica. O hemograma evidenciou uma anemia normocítica normocrômica e leucocitose com neutrofilia, possivelmente, resultado de um processo inflamatório (Tabela 1).

Tabela 1: Hemograma do dia 31/10/2022, analisado pelo *Centro de Análisis Clínicos Dr. Marcomini*, Corrientes, Argentina

	Resultado		Unidade	Valor de Referência
Hematócrito	33,0		%	37,0 – 55,0
Eritrócitos	5,10		milhão/mm ³	5.50 - 8.50
Hemoglobina	11,3		g/dL	12,0-18,0
VCM	64,7		u3	60,0-77,0
HCM	22,2		pg	19,5 - 24,5
CHCM	34,2		g%	30,0-40,0
Plaquetas	291		mil x mm ³	150 - 700
Contag. de leucócitos	35.600		mm^3	6.000 - 17.000
	Relativo	Absoluto	Relat./Absol.	Relat./Absol.
Neutrófilos segment.	80	28.480	$\% / \text{mm}^3$	60-70 / 3.000-11.000
Bastonetes	0	0	$\% / mm^3$	0-3 / 0-300
Eosinófilos	3	1.068	$\% / mm^3$	2-10 / 100-1.000
Basófilos	0	0	$\% / mm^3$	0-1/<100
Linfócitos	13	4.628	$\% / mm^3$	12-30 / 1.500-5.000
Monócitos	4	1.424	% / mm ³	3–10 / <1.500

Hemograma. Método automático. Fonte: Clínica Servicios Veterinarios (2022).

Na análise bioquímica, a creatinina e a bilirrubina indireta se encontravam no limite inferior, enquanto as enzimas aspartato aminotransferase (ALT), alanina aminotransferase (AST) e a fosfatase alcalina (FA) estavam acima dos valores de referência (Tabela 2).

Tabela 2: Bioquímica sérica do dia 31/10/2022, analisada pelo *Centro de Análisis Clínicos Dr. Marcomini*, Corrientes, Argentina

_			
	Resultado	Unidade	Valor de Referência
Creatinina serica ¹	0,5	mg%	0,5-1,5
Bilirrubina indireta ²	0,2	mg%	0,2-1,0
AST^2	143	UI/ml	10 - 60
ALT^2	80	UI/ml	10 - 70
Fosfatase alcalina ²	610	UI/ml	23 - 300
Ureia em sangue ³	32	mg%	7 - 40
Fósforo plasmático ⁴	5,0	mg%	2,5-5,5
Cálcio total no sangue ⁵	9,9	mg%	8,0-12
Glicose ³	89	mg%	77 - 125
Proteínas totais ⁶	6,9	g%	5,3-7,9
Albumina ⁶	3,5	g%	2,3-3,8
Globulinas totais ⁶	3,4	g%	2,0-3,0
Relação A/G ⁶	1,0	-	0.6 - 1.5
Colesterol total ²	185	mg%	135 - 260
Bilirrubina total ²	0,6	mg%	0,2-1,0
Bilirrubina direta ²	0,4	mg%	0,1-0,8

Análises bioquímicas. ¹ Método Jaffé Cinético; ² Método Automático; ³ Método Enzimático; ⁴ Método Cinético U.V.; ⁵ Método Henry Modificado; ⁶ Método Colorimétrico. Fonte: Clínica *Servicios Veterinarios* (2022).

Foi coletado líquido sinovial da articulação do MTE para exames complementares. Diante da suspeita clínica de inflamação associada à infecção, pelo aumento acentuado dos neutrófilos totais e relativos, iniciou-se terapia com amoxicilina com clavulanato 25mg/Kg, pela via oral (VO) a cada 8h (TID) e Firocoxib 5mg/Kg VO a cada 24h (SID). O paciente retornou a clínica para outra coleta de líquido sinovial da articulação do MTE, após iniciar a antibioticoterapia. Ambas amostras foram enviadas para cultura microbiológica e citopatologia. Não foram encontradas bactérias na citopatologia, mas sim, grandes quantidades de células inflamatórias e leveduras (Figura 23).

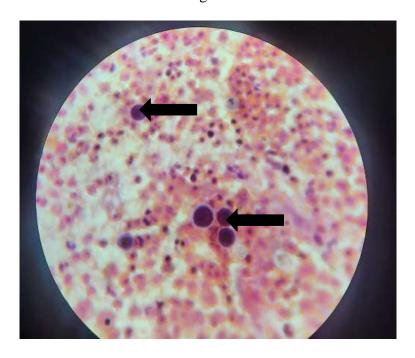


Figura 23 - Citologia do líquido sinovial da articulação MTE, realizada pelo setor de microbiologia da UNNE

Citologia na qual não se identifica a presença de bactérias e sim, abundante quantidade de células inflamatórias e grandes leveduras (setas negras). Coloração de Gram Britania[®] (*Laboratorios Britania*[®] *S.A.*, *Ciudad Autónoma de Buenos Aires*, *Argentina*) 100x. Fonte: MV. Valeria Amable (2022).

O laboratório de microbiologia da Faculdad de Ciencias Veterinarias da Universidad Nacional del Nordeste (UNNE) fez todas as análises e cultivos segundo seus próprios protocolos. As amostras foram semeadas no meio de ágar de Sabouraud enriquecido com glicose e encubadas a 28°C em estufa de cultivo durante 24 a 48h. Cada colônia morfologicamente distinta foi submetida a um exame microscópico direto com água destilada estéril para verificar a existência de leveduras germinantes. Foram realizadas suspensões com as leveduras em solução fisiológica, ajustadas ao número dois da escala de Farland e replicadas em meio de cultivo cromogênico CHROMagar® Candida (CHROMagar Company®, Paris, França). As placas foram incubadas a 28°C por seis dias, sendo observadas diariamente. O tempo de desenvolvimento de cores pelas colônias foi de 72h. Como testes diferenciais foram observados a formação de tubos germinativos e a produção de filamentos, por meio dos quais isolou-se Candida glabrata.

Em decorrência da presença de leveduras na citopatologia, foi realizada uma troca no protocolo terapêutico para cetoconazol 10mg/Kg VO a cada 12 horas (BID). Depois de 13 dias, o animal apresentava claudicação intensa, atrofia muscular, perda de propriocepção e de função

do MTE. Além disso, havia uma massa bem delimitada e friável, de cerca de 2,1 x 2,1cm na altura das costelas direitas (Figura 24).



Figura 24 - Animal com progressão da afecção

Animal 13 dias após iniciar terapia com cetoconazol 200mg BID, apresentando perda de reflexo proprioceptivo e perda de função do MTE, com considerável atrofia muscular (A, B). Massa friável (C) na região das costelas direitas (círculo vermelho). Fonte: da autora (2022).

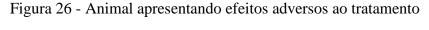
Foi solicitada uma nova radiografia da articulação úmero-rádio-ulnar do MTE, além de se aumentar em 50% a dose de cetoconazol, para 15mg/Kg VO/BID. A radiografia indicou aumento na progressão da afecção, com mais perda óssea e aumento de radiodensidade dos tecidos moles periarticulares (Figura 25).



Figura 25 - Radiografia do membro torácico esquerdo no dia 17/11/2022, realizada pelo DIVET - Centro de Diagnostico Veterinario, Corrientes, Argentina

Radiografia 18 dias após a primeira consulta, na qual é possível perceber progressão da afecção, com agravamento da osteólise e osteíte, independentemente do tratamento. A – Projeção craniocaudal do MTE; B – Projeção médio-lateral do MTE. Fonte: Clínica *Servicios Veterinarios* (2022).

Neste dia então, interrompeu-se o cetoconazol e foi administrado Itraconazol 5mg/Kg VO/SID. Os tutores relataram que o animal aparentava estar melhor e com mais ânimo na semana seguinte. No entanto, 24 dias após a mudança de tratamento, o animal voltou à clínica apresentando intensa alopecia com hiperemia e descamação cutânea, principalmente na região ventral do corpo, nos membros e na face, em decorrência de uma possível reação adversa à medicação (Figura 26).





A e B - Hiperemia e alopecia com intensa descamação cutânea após a mudança de tratamento; C - Animal em repouso, uma semana após a suspensão do tratamento. Fonte: Clínica Servicios Veterinarios (2022).

Realizou-se hemograma e bioquímica sérica, para avaliar a função hepática e renal. No hemograma, observou-se ligeira anemia normocítica normocrômica com leucocitose por neutrofilia com desvio a esquerda regenerativo, linfopenia relativa e monocitose absoluta (Tabela 3). No bioquímico, observa-se um sutil aumento das globulinas totais e um aumento da fosfatase alcalina 6,5 vezes acima do limite superior (Tabela 4).

Tabela 3: Hemograma do 12/12/2022, analisado pelo *Centro de Análisis Clínicos Dr. Marcomini*, Corrientes, Argentina.

	Resultado		Unidade	Valor de Referência
Hematócrito	36,7		%	37,0 – 55,0
Contag. de eritrócitos	6,0		milhão/mm ³	5.50 - 8.50
Hemoglobina	12,3		g/dL	12,0-18,0
VCM	61,2		u3	60,0-77,0
HCM	20,5		pg	19,5 - 24,5
CHCM	33,5		g%	30,0-40,0
Plaquetas	680		mil x mm ³	150 - 700
Contag. de leucócitos	18.900		mm^3	6.000 - 17.000
	Relativo	Absoluto	Relat./Absol.	Relat./Absol.
Metamielócitos	0	0	$\% / \text{mm}^3$	0-1 / 0-100
Neutrófilos segment.	74	13.986	$\% / mm^3$	60-70 / 3.000-11.000
Bastonetes	2	378	% / mm ³	0-3 / 0-300
Eosinófilos	5	945	$\% / mm^3$	2-10 / 100-1.000
Basófilos	0	0	$\% / mm^3$	0-1 / <100
Linfócitos	10	1.890	% / mm ³	12-30 / 1.500-5.000
Monócitos	9	1.701	% / mm ³	3–10 / <1.500

Hemograma. Método automático. Fonte: Clínica Servicios Veterinarios (2022).

Tabela 4: Análise bioquímica do dia 12/12/2022, analisado pelo *Centro de Análisis Clínicos Dr. Marcomini*, Corrientes, Argentina.

<u> </u>			
	Resultado	Unidade	Valor de Referência
Creatinina em sangue ¹	0,7	mg%	0,5-1,5
AST^2	40	UI/ml	10 - 60
ALT^2	26	UI/ml	10 - 70
Fosfatase alcalina ²	1.962	UI/ml	23 - 300
Ureia em sangue ³	20	mg%	7 - 40
Glicose ³	79	mg%	77 - 125
Proteínas totais ⁴	6,8	g%	5,3-7,9
Albumina ⁴	3,4	g%	2,3-3,8
Globulinas totais ⁴	3,4	g%	2,0-3,0
Relação A/G ⁴	1,0	-	0,6-1,5
Colesterol total ²	218	mg%	135 - 260
Bilirrubina total ²	0,7	mg%	0,2-1,0
Bilirrubina direta ²	0,4	mg%	0,1-0,8
Bilirrubina indireta ²	0,3	mg%	0,2-1,0

Análises bioquímicas. ¹ Método Jaffé Cinético; ² Método Automático; ³ Método Enzimático; ⁴ Método Colorimétrico. Fonte: Clínica *Servicios Veterinarios* (2022).

Diante das complicações clínicas, o tratamento foi suspenso e recomendou-se que o animal fosse acompanhado em sua casa. Nas duas semanas seguintes, o pelo voltou a crescer e o animal não apresentou alterações de parâmetros fisiológicos. Contudo, permanecia claudicando, com grave atrofia muscular no MTE e apresentava um leve edema na região da articulação úmero-rádio-ulnar esquerda (Figura 27).

Figura 27 - Animal 16 dias após suspensão do tratamento



A e B - Paciente 16 dias após a interrupção do tratamento com intensa atrofia muscular do MTE. Fonte: Clínica *Servicios Veterinarios* (2022).

2.3. Discussão

A via hematogênica é a via de predileção das infecções fúngicas (SÁNCHEZ e RIVAS, 1995). Na maioria dos casos de osteomielite, a infecção começa na região de metáfise dos ossos de animais jovens. Isso pode ser explicado pelo fato de que nesta zona dos ossos existem alças capilares que se expandem aos sinusoides dilatados, diminuindo a pressão do fluxo sanguíneo local e retardando sua circulação, o que pode favorecer a deposição de agentes infecciosos, como fungos e bactérias. Além disso, durante o crescimento, essas alças de capilares se estiram e podem se romper, criando aberturas para os patógenos (DALY, 2002).

Chama atenção o fato de que o animal estava aparentemente bem na primeira consulta e não havia histórico de doença prévia, com exceção de um caso de diarreia um mês antes. Nesta ocasião, ele foi atendido por outro veterinário e não se sabe se foi feito algum acesso para fluidoterapia, o que poderia ter sido a "porta de entrada" do fungo. Além disso, *C. glabrata* é componente da microbiota intestinal de mamíferos e poderia ter se aproveitado da ocasião para atravessar os enterócitos e atingir a via circulatória.

Diante da suspeita de inflamação associada à infecção na primeira consulta clínica, iniciou-se antibioticoterapia com amoxicilina com clavulanato 25mg/Kg VO/TID, por ser um ATB de amplo espectro, barato e acessível. Além de Firocoxib 5mg/Kg VO/SID (dose padrão da bula), pois este é um AINE seletivo para COX-2, eficiente no controle da dor e inflamação nos casos de osteoartrite em cães (POLLMEIER *et al.*, 2006).

No bioquímico, as enzimas ALT, AST e FA se encontravam-se acima dos valores de referência em 1,2x, 2,3x e 2x, respectivamente. Mas, elevações de AST não são específicas de doenças hepáticas, pois a AST está presente, além do fígado, nos músculos cardíaco e esquelético, rins, cérebro, pâncreas, pulmões e nas hemácias. Sua meia-vida é em torno de 5 a 12 horas no cão, sendo um bom índice para se avaliar processos em resolução nas lesões hepatocelulares, pois os níveis da substância voltam ao normal mais rapidamente.

Já a ALT pode ser considerada um pouco mais específica, pois está presente em altas concentrações no fígado e muito baixa em outros órgãos, tendo assim, maior especificidade

para indicar injúria hepática. Um aumento significativo (2 a 3 vezes o valor de referência) nos níveis séricos de ALT indicam, portanto, dano hepatocelular. Aumentos discretos podem estar presentes também após lesão muscular e exercícios. A meia-vida da ALT no soro é de 1 a 2 dias. Os níveis séricos de ALT, porém, sofrem redução gradual, dentro de 1 a 2 semanas, após a interrupção do dano hepático. Além disso, a ALT pode permanecer elevada durante a regeneração hepática.

A fosfatase alcalina (FA) é uma enzima sintetizada, principalmente, no fígado através dos hepatócitos e nos ossos através dos osteoblastos. O aumento da produção da FA pode ocorrer em casos de colestase, colangite e também, em animais em crescimento, devido ao aumento da atividade osteoblástica. Por isso, é comum níveis mais elevados de FA em animais jovens, fisiologicamente. Patologicamente, pode-se observar aumento da FA em casos de fraturas em consolidação, osteítes, osteossarcomas e em processos de reabsorção óssea ativos, como raquitismo e hiperparatiroidismo. Diante da intensa osteólise observada na radiografia, poderia esperar-se valores acima do limite para FA, pela intensa ação osteoblástica.

Desta forma, descartou-se a suspeita de lesão hepática e por isso, se iniciou terapia com cetoconazol 10mg/Kg VO/BID quando se descobriu as leveduras na citologia. O cetoconazol foi escolhido devido ao seu amplo espectro antifúngico. Quando o animou retornou a clínica, duas semanas depois com piora dos sinais clínicos, optou-se por suspender o cetoconazol e iniciar a terapia com um antifúngico mais potente, como o itraconazol, na dose de 5mg/Kg VO/SID.

Ao retornar a clínica com as lesões descamativas, alopecia e eritema, foi solicitado uma nova bioquímica sérica para se averiguar a possibilidade de dano hepático. Neste caso a FA se encontrava 6x acima do limite máximo, enquanto as enzimas ALT e AST estavam dentro dos valores de referência. Acredita-se que o aumento acentuado na FA seja em decorrência da afecção óssea e não por lesões hepáticas.

No entanto, o uso dos azóis pode causar efeitos adversos significativos que incluem desde hepatotoxicidade, desconforto no trato gastrointestinal (TGI), problemas cardíacos, até neurotoxicidade. Os azóis interagem com o sistema CYP450 causando interações medicamentosas significativas com muitos outros medicamentos, por isso, não se recomenda o uso de terapias antifúngicas combinadas com diferentes bases, mesclando equinocandinas, polienos e azóis, por exemplo.

O crescimento anaeróbio facultativo, o genoma haploide, a formação de biofilmes, a capacidade de se disseminar pelo hospedeiro sem causar reações imunológicas marcadas, assim como a suscetibilidade intrinsecamente baixa aos antifúngicos azólicos, tornam a *C. glabrata* um grande desafio na rotina clínica do médico veterinário. Além disso, as terapias antifúngicas normalmente são longas e o custo com o tratamento pode ser muito elevado, fatores decisivos para adesão do tratamento por parte dos tutores.

2.4. Conclusão

Até o final das atividades práticas, o animal estava em terapia com cetoconazol 15mg/Kg VO/BID. Quando houve a mudança de tratamento e agravamento da sintomatologia clínica, com provável reação adversa a medicação, a discente já não estava mais acompanhando o caso. Como as terapias antifúngicas costumam se prolongar por meses, é muito provável que não se saiba o desfecho deste caso clínico. No entanto, na literatura, a maioria dos casos de candidíase profunda e candidemia em cães, termina com a amputação de membro, eutanásia ou o animal não resiste e acaba sucumbindo a infecção. Desta forma, o prognóstico deste relato de caso é reservado.

CAPÍTULO 2. INSTITUTO NACIONAL DE TECNOLOGÍA AGROPECUARIA (INTA)

O *Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria* (INTA) foi fundado em 1956 com o objetivo de inovar e ser um motor do desenvolvimento nacional, por meio de sistemas de extensão, informação e comunicação. É uma instituição pública que se encontra na órbita do *Ministerio de Agroindustria*, da República Argentina e possui um caráter muito particular, pois é uma instituição autárquica e descentralizada do Estado Nacional, com poderes operacionais e financeiros próprios (PRESENTACIÓN INSTITUCIONAL, 2022).

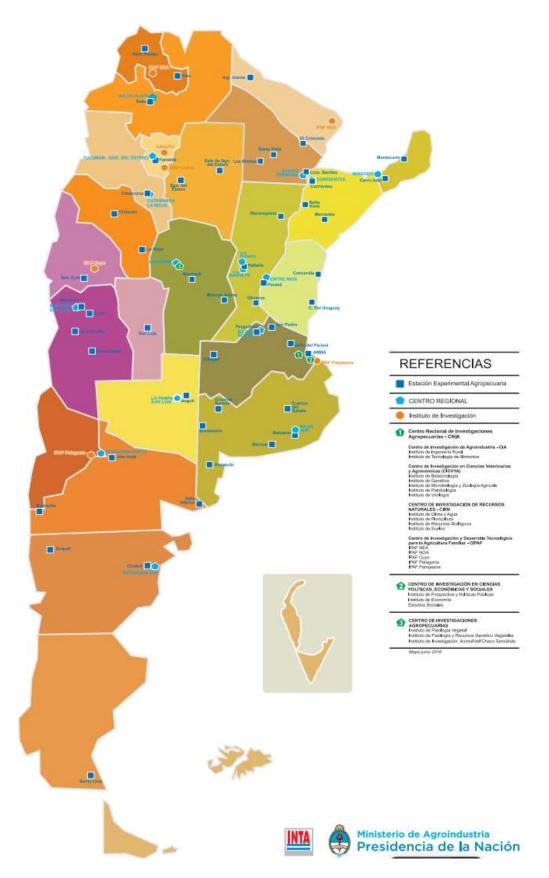
A instituição surgiu diante da necessidade do governo em lidar com todas as mudanças climáticas e o crescente aumento na demanda mundial por alimentos. Atualmente, o setor agropecuário argentino tem um enorme desafio: produzir cada vez mais alimentos com qualidade e segurança, além de prover soluções mais ecológicas dentro de um sistema tão competitivo, garantindo igualdade e equilíbrio entre as economias regionais, facilitando a inclusão social, além de garantir a sustentabilidade ambiental. Para isso, é necessário integrar

pesquisa e desenvolvimento às atividades de extensão e transferência de conhecimento, por meio da cooperação institucional com os produtores do país (PEI INTA, 2016).

Portanto, o INTA tem como missão promover a inovação e contribuir para o desenvolvimento sustentável de um SAAA (Setor Agropecuário, Agro alimentício e Agroindustrial Argentino) competitivo, inclusivo, equitativo e cuidadoso com o meio ambiente, por meio da pesquisa, extensão e desenvolvimento tecnológico. Além de contribuir para a formulação de políticas públicas, e na articulação e cooperação nacional e internacional. Os valores da instituição são: o compromisso com o desenvolvimento nacional, por meio do desenvolvimento humano e social; o compromisso com o cuidado do meio ambiente; a participação, regionalização, descentralização e integração; a conduta inovadora e empreendedora; a melhoria contínua; a empatia e abertura; a vocação ao serviço; o sentido de pertencimento e a transparência (PEI INTA, 2016).

O INTA está organizado numa estrutura vertical, coordenado pelo Conselho de Administração a nível nacional, seguida pelos Centros Regionais, Centros de Investigação, Estações Experimentais Agropecuárias (EEA) e por fim, Agências de Extensão Rural (AER), que geralmente estão associadas aos Conselhos Assessores Locais integrando a comunidade de produtores regionais. O INTA é composto, portanto, de 15 Centros Regionais, 52 Estações Experimentais Agropecuárias, 359 Unidades de Extensão e seis Centros de Investigação com 22 Institutos, cobrindo todo o país (Figura 28).

Figura 28 - Mapa Organizacional do INTA



Quadrados azuis escuros: Estações Experimentais Agropecuárias; Pentágono azul claro: Centro Regional; Hexágono laranja: Instituto de Investigação; Pentágonos verdes: Centros Nacionais de Investigação Agropecuária - CNIA (1), Investigações em Ciências Políticas, Econômicas e Sociais (2), Investigações Agropecuárias (3). Fonte: Plano Estratégico Institucional INTA 2015 - 2030 (2016).

3. Descrição da Estação Experimental Agropecuária INTA Abra Pampa

A EEA 4640 está localizada na Região da *Puna Jujeña*, a 3.500m acima do nível do mar, sobre a *Ruta Prov*. 11 Km 17, em Abra Pampa, Jujuy, Argentina (Figura 29). A Puna é uma ecorregião de altiplano, ou planalto de alta montanha, típica da área central da cordilheira dos Andes. A Puna de Jujuy cobre uma área de mais de 29.340km², o que representa 55% da área total da província (Figura 30). É uma região que varia entre 3.000 e 5.500m acima do nível do mar, e tem características climáticas variando entre semiárido, árido e desértico (CALIFANO, 2009).



Figura 29 - Fachada da EEA INTA Abra Pampa

Fonte: da autora (2023).

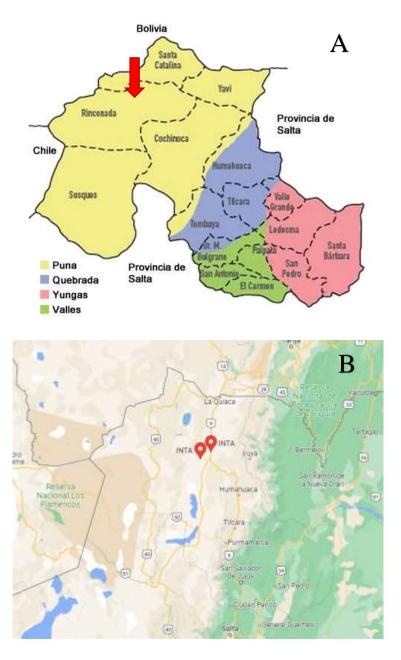


Figura 30 - Mapa da Província de Jujuy, Argentina

A - Ecorregiões da província de Jujuy: amarelo região da Puna na qual se localiza a EEA INTA Abra Pampa (seta em vermelho); B - mapa geográfico da província de Jujuy, no qual se localiza a EEA e a AER do INTA Abra Pampa (ícones vermelhos). Fonte: A - Site *Todo Argentina* (www.todo-argentina.net) (2022); B - Google Maps (2023).

Na cidade de Abra Pampa se localiza a Agência de Extensão Rural (AER), criada em 1997 para facilitar o desenvolvimento e intensificar as atividades da EEA. Nela se realizam atividades como tosquia e comercialização de fibras de ovelhas, vicunhas e lhamas produzidas na EEA; venda de reprodutores de lhamas (*Lama glama*); além da colaboração e facilitação de animais destinados à pesquisa, entre outras atividades. Atualmente, estas atividades beneficiam mais de 500 famílias. A EEA se localiza a 20km da cidade de Abra Pampa (Figura 31) e é

focada em três grandes áreas de pesquisa: produção vegetal, produção animal e recursos naturais. Essa EEA ocupa uma área total de 75.934 km², em 11 cidades nas Províncias de Salta e Jujuy.



Figura 31 - Localização da AER e da EEA INTA Abra Pampa

A EEA INTA (círculo vermelho) está localizada a cerca de 20km da cidade de Abra Pampa (círculo azul), enquanto a AER INTA se localiza no centro da cidade (ícone vermelho). Fonte: Google Earth (2023).

A EEA funciona de segunda a sexta-feira, das 07h30 às 15h30, e conta com veículos próprios para o translado dos seus funcionários entre a estação e a cidade, duas vezes ao dia. Atualmente, fazem parte do quadro efetivo cerca de 22 funcionários de diversas áreas, incluindo médicos veterinários, engenheiros agrônomos, administradores, entre outros, que realizam trabalhos de coordenação, manutenção e investigação nas três áreas principais. Além destes, são inúmeros os colaboradores contratados para manterem a EEA funcionando, desde a limpeza das instalações e banheiros, construção de currais e piquetes, manutenção dos equipamentos de laboratório, computadores e rede de informática, manutenção de máquinas pesadas e tratores, até o transporte interno e externo dos animais.

Além destes, o INTA possui diversos programas de *Becas* para cursos técnicos, mestrados e doutorados profissionais, nos quais os *becários* podem executar projetos de investigação que estejam alinhados com as atuais linhas de pesquisa da instituição. Ademais, a EEA também recebe alunos de graduação das áreas afins, para fazerem estágios e atividades práticas, ou ainda, para colaborarem em projetos de investigação junto aos profissionais da unidade.

A EEA é composta por vários imóveis setorizados de acordo com a atividade que realizam ou ao laboratório que pertencem. Ao chegar na Estação, o primeiro edifício, chamado *Casa Solar*, é destinado ao setor administrativo (Figura 32). Ao seu lado esquerdo, se encontra o Salão de Capacitações, onde são feitos cursos de aperfeiçoamento, treinamentos e oficinas. Nesse mesmo local há uma enfermaria, dois banheiros e uma pequena cozinha (Figura 33).

Figura 32 - Prédios da EEA INTA Abra Pampa



A – Salão de Capacitações à esquerda e Prédio Administrativo (*Casa Solar*) à direita; B - Salão de Capacitações à esquerda e vista geral da EEA. Fonte: da autora (2023).

Figura 33 - Salão de Capacitações



Vista externa (A) e interna (B) do Salão de Capacitações. Fonte: da autora (2023).

Em seguida se encontra uma casa destinada a Diretoria da EEA, com dois quartos, cozinha, banheiros e sala de estar (Figura 34A). De frente, está localizado o Salão de Usos Múltiplos (SUM), no qual se realizam todos os eventos institucionais, palestras e festividades regionais. Nesse mesmo edifício, se encontram a cozinha de uso geral, uma copa e diversas mesas e cadeiras, para acomodar todos os funcionários e colaboradores da EEA (Figura 34B e C).

Figura 34 - Moradia da Direção da EEA INTA e SUM



Casa para moradia da Diretoria da EEA (A); vista externa (B) e interna do SUM (C). Fonte: da autora (2023).

3.1. Laboratório de Produção Vegetal

O Laboratório de Produção Vegetal concentra toda a parte de investigação de Cultivos Andinos, como tubérculos, grãos e cereais; Produção de Forragem, além de Pastagens Nativas e Implementadas (Figura 35). Nele são produzidas e estudadas diversas espécies vegetais, como batatas, milhos e mais de 60 variedades de quinoa (*Chenopodium quinoa*). É equipado com estufa de precisão, autoclave, capela de fluxo laminar, computadores, entre outros (Figura 36).

A B C C

Figura 35 - Laboratório de Produção Vegetal

Vista externa do Laboratório de Produção Vegetal (A); algumas amostras de quinoa que são produzidas e estudadas na EEA (B e C). Fonte: da autora (2023).



Figura 36 - Equipamentos do Laboratório de Produção Vegetal

Estufa de precisão (San Jor®, serie SLDB, Argentina) (A) e capela de fluxo laminar (ISOCIDE®, Argentina) (B). Fonte: da autora (2023).

Durante a realização das práticas na Estação, foi possível acompanhar todas as etapas de desenvolvimento de uma variedade de batata para a indústria alimentícia (*Chips de papa*). Dentro do *invernadero* estéril, os brotos de batata são cultivados em tubos de ensaio com meio *ágar plant* enriquecido com vitaminas e minerais. As plantas são multiplicadas nos tubos e em seguida, são passadas para a terra, em pequenas sementeiras de plástico, ainda dentro do *invernadero* estéril. Quando já estão grandes, são passadas para a estufa e plantadas nos canteiros com terra mais funda, onde se desenvolvem e multiplicam. Quando as batatas começam a crescer, são recolhidas e em seguida, são separadas por tamanho, empacotadas, pesadas e vendidas aos produtores rurais da região (Figura 37).



Figura 37 - Processo de replicação de batatas para comercialização

Brotos cultivados no *ágar plant* (A), os brotos crescem nos tubos de ensaio (B) até atingirem um tamanho suficiente para serem replantados nas sementeiras de plástico (C) e assim são mantidos no *invernadero* estéril (D). Quando atingem o tamanho ideal, são replantados nos canteiros da estufa, onde crescem e se desenvolvem (E) até o momento da colheita (F). Em seguida, as batatas são separadas e classificadas por tamanho (G), para serem embaladas (H), pesadas (I) e por fim, comercializadas. Fonte: da autora (2023).

3.2. Laboratório de Produção Animal

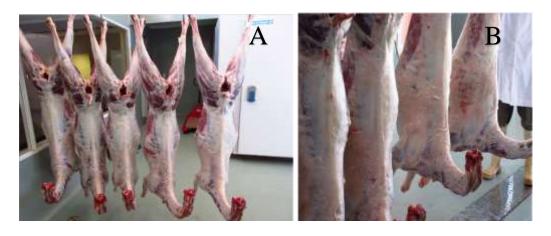
O Laboratório de Produção Animal concentra atividades de pesquisa e desenvolvimento nas áreas de Sanidade Animal, Produção de Camelídeos Domésticos e Valor Agregado de Fibras Naturais. Conta com uma robusta estrutura de investigação dividida nos laboratórios de parasitologia, biotecnologia da reprodução e análises de fibras (Figura 38). Além destes, o setor conta com quatro banheiros, três escritórios, almoxarifado e uma ampla *sala de faena* que é usada tanto para eutanásias, necropsias, estudos de qualidade de carne, quanto para o abate de lhamas para comercialização da carne junto a cooperativa da AER (Figura 39).

Figura 38 - Laboratório de Produção Animal



Vista externa do setor de produção animal (A); Laboratório de parasitologia (B); Laboratório de análises de fibras (C). Fonte: da autora (2023).

Figura 39 - Sala de faena



Estudo de qualidade de carne de lhama (A, B). Fonte: MV. Francisco Antonio Acuña (2022).

O setor de produção animal tem uma área total de 33,52km², dividida em 36 piquetes, dos quais 28,52 km² são destinados à produção de lhamas (*Lama glama*) de dois biótipos distintos: cerca de 99% são de dupla aptidão para carne e fibra e 1% são tipo *Kara*, excelentes produtoras de carne (Figura 40). Além disso, os animais são separados nos piquetes de acordo com suas cores, para tornar a tosquia anual mais produtiva (Figura 41). Desde 2018, implementou-se o serviço de monta guiada a currais para obter filhotes com registros de paternidade, ferramenta necessária para o plano de melhoramento genético "*Plan pro llama basic*" do Serviço Nacional de Avaliação Genética.



Figura 40 - Exposição de machos reprodutores

Machos reprodutores da EEA durante exposição: lhama tipo *Kara* (A), lhama dupla aptidão (B, C). Fonte: da autora (2023).

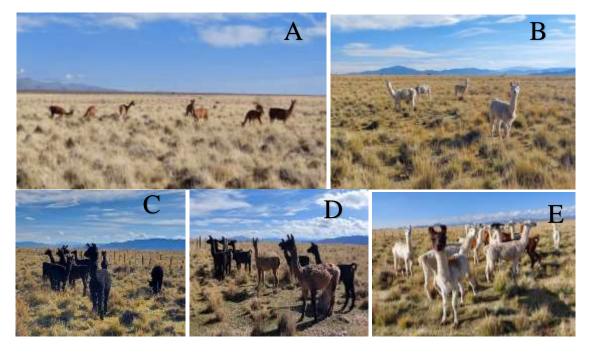


Figura 41 - Separação da tropa por cores

Piquete de fêmeas marrons (A); brancas (B); negras (C); cinzas (D); mescladas (E). Fonte: da autora (2022).

Os profissionais da EEA realizam suas atividades interna ou externamente, executando serviços a campo, ministrando palestras, cursos de capacitação e treinamentos gratuitos à comunidade e aos produtores regionais, além de realizarem alguns exames, como inspeção de machos reprodutores e análises coprológicas (Figura 42). Internamente, quanto a parte de saúde

animal, há uma demanda sazonal pela assistência aos partos dos *tekes* (filhotes de lhama), tosquia de machos e fêmeas, serviços de monta guiados, além de toda a parte de pesquisa e manejo de lhamas (Figura 43).



Figura 42 - Realização de exame coprológico em propriedade particular

Tropa de produtor rural (A); Técnica de contenção física dos animais (B); Coleta de fezes (C); Realização de exames coprológicos (D); Presença de oocisto de *Eimeria macusaniensis* (seta negra) (E). Fonte: da autora (2022).



Figura 43 - Inspeção de tekes recém nascidos

Inspeção de teke macho de um dia de vida que se encontrada em decúbito external (A); apesar de claudicar um pouco, o animal estava bem e podia manter-se em estação (B); teke junto a sua mãe (C); teke fêmea recém nascida em decúbito lateral esquerdo (D); na inspeção, o animal tinha edema nos olhos, mucosas pálidas, hipotermia e isquemia nos quatro membros (E); Como o animal não tomou colostro e não podia manter-se em estação, optou-se pela eutanásia. É possível observar a placenta no canto inferior esquerdo (F). Fonte: da autora (2022).

O Setor de Produção Animal conta com currais e piquetes de quarentena para os espécimes recém chegados na propriedade e também, locais específicos para o manejo, com mangueira, tronco de contenção, pedilúvio e banho de imersão (Figura 44). Além disso, também há o Galpão de Tosquia, no qual se realizam tanto as tosquias das tropas de lhamas e vicunhas da EEA, quanto os treinamentos da escola de tosquiadores da AER (Figura 45).



Figura 44 – Currais e piquetes específicos para manejo de lhamas

Saída da mangueira e do pedilúvio (A), piquetes para separar as tropas (B). Fonte: da autora (2022).



Figura 45 - Galpão de tosquia

Vista externa do galpão de tosquia (A); vista interna (B); mesa para separar as cerdas das fibras manualmente (C); máquina para prensar as fibras (D); sacos de fibras de lhama para transporte até a cooperativa da AER (E). Fonte: da autora (2022).

3.3. Laboratório de Recursos Naturais

O Laboratório de Recursos Naturais não tem um imóvel específico e compartilha o mesmo ambiente do Laboratório de Produção Animal. Suas principais atividades de pesquisa

são: Manejo de Vicunhas de Vida Livre e a Cativeiro, Comercialização e Valor Agregado a Fibra de Vicunhas (Figura 46). O fortalecimento deste setor e das suas atividades foi fundamental para toda a comunidade andina, pois a fibra de vicunha é muito apreciada no mercado internacional e as caças ilegais começaram a ser um problema generalizado no norte do país, principalmente nas regiões de fronteira.



Figura 46 - Vicunhas sendo guiadas até o galpão para a tosquia

Vicunhas pertencentes a EEA sendo guiadas até o galpão de tosquia. Fonte: MV. Francisco Antonio Acuña (2022).

Na década de 1990, houve a regulamentação da tosquia de vicunhas e da comercialização de suas fibras, por meio da CITES (Convenção sobre Comércio Internacional das Espécies da Flora e Fauna Selvagens em Perigo de Extinção) que também a qualificou como matéria prima de altíssimo valor têxtil. Isso refletiu na valorização da província de Jujuy como produtora do "ouro da puna" (fibra de vicunha. O INTA participa ativamente na formação e na capacitação das comunidades andinas, por meio da sua escola de tosquiadores que é parte do processo necessário do Plano de Manejo Comunitário, no qual as cooperativas de pequenos produtores da região solicitam autorização ao Estado para manejar e extrair as fibras das vicunhas, dentro de todas as normas de bem estar animal (Figura 47).



Figura 47 - Exposição sobre valor agregado as fibras naturais

Exposição sobre valor agregado as fibras naturais de lhamas e vicunhas (A); *Prendas* de vicunha com mescla de lã de merino (*Ovis aries*) (B); Cores naturais da fibra de lhama (C); Fibras e cerdas de vicunha (D); Fibras de lhama prontas para filar (E). Fonte: da autora (2022).

A província de Jujuy abriga a maior quantidade de vicunhas em toda a Argentina, representando cerca de 42% do rebanho nacional. O uso e manejo da espécie na província é baseado na captura legalizada dos animais de vida livre e de cativeiro. A EEA de Abra Pampa começou a abrigar os animais como parte do projeto de conservação das vicunhas *in situ* e hoje possui mais de 1.300 espécimes, que atuam como ferramenta para o estudo e validação de protocolos de manejo sob normas de bem-estar animal, além de servirem no treinamento das comunidades andinas quanto ao manejo da espécie e também, na prática da escola de tosquiadores.

Por meio da coordenação e dos treinamentos ofertados pelo INTA, cerca de 15.000 vicunhas de vida livre são manejadas todos os anos no país. A produção nacional tem uma

média de 1.660g anuais, resultado da produção realizada pelo INTA (100kg/ano), CANVI (300kg/ano), *Cooperativa Agroganadera de Santa Catalina* (20kg/ano) e a Província de Catamarca (1.240kg/ano). Além disso, mais de 500 famílias são beneficiadas, o que cumpre com os preceitos e os valores da instituição, pois qualifica os produtores rurais, fazendo com que estes sejam multiplicadores de conhecimento, além de garantir maior sustentabilidade ambiental.

3.4. Conclusão

O estágio na EEA INTA Abra Pampa foi uma excelente oportunidade de conhecer o poder das parcerias público-privadas, pois o INTA tem um grande impacto na economia nacional argentina, e é muito engajado nas atividades que realiza junto às comunidades locais. A instituição consegue integrar os conhecimentos da academia e das pesquisas que desenvolve à vida dos produtores rurais, por meio das inúmeras atividades de transferência de conhecimento que vão desde cursos, treinamentos até o atendimento a campo nas propriedades. É interessante ver como conseguem integrar os pequenos produtores às novas tecnologias, garantindo igualdade e equilíbrio entre as economias regionais, facilitando a inclusão social, por meio da capacitação de recursos humanos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estágio supervisionado é uma excelente oportunidade para os estudantes de graduação colocarem em prática todos os conhecimentos aprendidos ao longo do curso, mas não se limita a isso. Muitas vezes, os estudantes dominam o conhecimento teórico e/ou prático necessário para executar bem alguma tarefa, e mesmo assim, podem deixar a desejar no que tange ao comportamento humano.

O estágio supervisionado, mais do que apenas "colocar a mão na massa", deve ser encarado como uma oportunidade de desenvolver as tão desejadas *soft skills*, habilidades e competências essenciais para o sucesso profissional. Diferentemente das *hard skills*, ou seja, das habilidades técnicas, as quais se pode pagar para aprender, por meio de cursos técnicos, licenciaturas, bacharelados, *workshops*, entre outros, as *soft skills* são muito mais difíceis de se desenvolver.

Neste contexto, o estágio supervisionado pode e deve ser encarado como uma excelente oportunidade de sair da zona de conforto, de fazer coisas novas e desafiadoras, como aprender um novo idioma, conhecer novos lugares, novas culturas e pessoas, além de ter mais responsabilidade e autonomia. É justamente nesta etapa que muitas *soft skills* podem ser desenvolvidas, como a capacidade de comunicação, de expor suas ideias de maneira eloquente e resolver conflitos; a humildade de trabalhar em uma equipe nova e desconhecida; a criatividade para resolver problemas; a proatividade e a atitude positiva diante das situações difíceis; o pensamento crítico e a capacidade de persuasão; a autogestão e a capacidade de se organizar e lidar com o próprio tempo; a liderança e a capacidade de tomar decisões próprias de maneira rápida e eficaz; a flexibilidade e a resiliência diante dos desafios e dos próprios erros; além da empatia, da gestão de pessoas e de projetos.

Ademais, essa é a oportunidade ideal para desenvolver a *soft skill* mais difícil de todas: a *inteligência emocional*, ou seja, a capacidade de lidar com as próprias emoções e usar essa energia a seu favor. O estágio supervisionado e a escrita do trabalho de conclusão de curso (TCC) costumam ser a etapa mais difícil da vida de um estudante de graduação, seja porque há uma pressão muito grande da família, seja porque o estudante não encontra as condições ideais para trabalhar e estudar, seja porque não sabe como escrever um texto, seja porque se sente desamparado pelo seu professor orientador, entre inúmeras outras razões.

No entanto, todos os erros, desafios e dificuldades podem ser usados como catalisadores da aprendizagem e do autoaperfeiçoamento. O estágio supervisionado pode ser a melhor época da vida de um estudante, se assim ele desejar.

"Errei mais de 9.000 cestas e perdi quase 300 jogos. Em 26 finais de partidas fui encarregado de jogar a bola que venceria o jogo... e falhei. Eu tenho uma história repleta de falhas e fracassos em minha vida. E é exatamente por isso que sou um sucesso".

- Michael Jordan

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDERSON, T. M. et al. Amphotericin forms an extramembranous and fungicidal sterol sponge. *Nature Chemical Biology*. May, v. 10(5). P. 400-406. 2014. DOI: 10.1038/nchembio.1496.
- ARENDRUP, M. C. Candida and candidaemia. Susceptibility and epidemiology. *Dan Med J.* Nov; v. 60(11). 2013.
- ARENDRUP, M. C. et al. ECIL-3 classical diagnostic procedures for the diagnosis of invasive fungal diseases in patients with leukaemia. *Bone Marrow Transplant*. v. 47. p. 1030- 1045. 2013.
- ARENDRUP, M. C.; PFALLER, M. A. Caspofungin Etest Susceptibility Testing of Candida Species: Risk of Misclassification of Susceptible Isolates of C. glabrata and C. krusei when Adopting the Revised CLSI Caspofungin Breakpoints. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. v. 56(7). p. 3965–3968. 2012. doi:10.1128/aac.00355-12
- BONGOMIN, F.; GAGO, S.; OLADELE, R. O.; et al. Global and multi-national prevalence of fungal diseases—estimate precision. *J Fungi*. v. 3 (4):57. 2017.
- CALIFANO, L. Los sistemas productivos, su heterogeneidad y posibilidades de desarrollo (Distrito Barrancas Dpto. Cochinoca Prov. de Jujuy). Tesis para optar al grado de Magister en Desarrollo de Zonas áridas y Semiáridas, Universidad Nacional de Salta, marzo. 2009.
- CASTANHEIRA, M., et al. Isavuconazole and nine comparator antifungal susceptibility profiles for common and uncommon Candida species collected in 2012: application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiological cutoff values. *Mycopathologia*. v. 178. p. 1–9. 2014.
- CHAPELAND-LECLERC, F.; HENNEQUIN, N., et al. Acquisition of flucytosine, azole, and caspofungin resistance in Candida glabrata bloodstream isolates serially obtained from a hematopoietic stem cell transplant recipient. *Antimicrob*. 2010.
- CHENG, S.; CLANCY, C. J.; HARTMAN, D. J.; et al. Candida glabrata intra-abdominal candidiasis is characterized by persistence within the peritoneal cavity and abscesses. *Infect Immun.* v. 82. p. 3015–22. 2014.
- DALY, W. R. Orthopedic infections. En: Slatter, D.H. (ed.) *Textbook of small animal surgery*. Ed. Saunders. Philadelphia. 3ª ed. 2002.
- DODDS, E.; PERFECT, J. R. Pharmacology of azoles. In Bogorodskaya, M. (Ed.), *UpToDate*. Retrieved July 21. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-azoles. Acesso em 09/10/23.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibilty Testing. Antifungal clinical breakpoint table v. 7.0 2014-08-12 [WWW document]. URL www.eucast.org [accessed on April 17 2015].
- GALOCHA, M.; et al. Divergent Approaches to Virulence in C. albicans and C. glabrata: Two Sides of the Same Coin. *Int J Mol Sci.* May. v. 11;20(9):2345. 2019. doi: 10.3390/ijms20092345.
- GEDDES-MCALISTER, J.; SHAPIRO, R. S. New pathogens, new tricks: emerging, drug-resistant fungal pathogens and future prospects for antifungal therapeutics. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2018. doi:10.1111/nyas.13739
- GLÖCKNER, A.; CORNELY, O. A. Candida glabrata -unique features and challenges in the clinical management of invasive infections. *Mycoses*. v. 58(8). p. 445–450. 2015. doi:10.1111/myc.12348.

- GUPTA, A. K.; LYONS, D. C. A. The Rise and Fall of Oral Ketoconazole. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. v. 19(4). p. 352–357. 2015. doi:10.1177/1203475415574970.
- Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria, 2018. Disponível em: www.argentina.gob.ar/inta. Acesso: 04/01/23.
- KUMAR K; ASKARI, F.; SAHU, M. S.; KAUR, R. Candida glabrata: A Lot More Than Meets the Eye. *Microorganisms*. Jan. v. 30;7(2):39. 2019. doi: 10.3390/microorganisms7020039.
- LAMOTH, F.; LOCKHART, S. R.; BERKOW, E. L.; CALANDRA, T. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. v. 73(suppl_1). p.i4–i13. 2018. doi:10.1093/jac/dkx444.
- LÓPEZ, C.; GIRO, L., et al. Comparación de diferentes métodos para la identificación de especies del género Candida. *Revista argentina de microbiología*. v. 37. 2005.
- PEI INTA. Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria I.N.T.A. Plan Estratégico Institucional 2015-2030: un INTA comprometido con el desarrollo nacional. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Ediciones INTA, 2016. ISNB 978-987-521-769-0.
- POLLMEIER, M.; TOULEMONDE, C.; FLEISHMAN, C.; HANSON, P. D. Clinical evaluation of firocoxib and carprofen for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Veterinary Record*, v.159(17). p. 547–551. 2006. doi:10.1136/vr.159.17.547.
- Presentación Institucional. Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria. 25 p. 2022. Disponível em: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/inta-presentacion.pdf. Acesso em 09/10/23.
- RASHEED, M.; BATTU, A.; KAUR, R. Host–pathogen interaction in Candida glabrata infection: current knowledge and implications for antifungal therapy. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. v. 1–11. 2020. doi:10.1080/14787210.2020.1792773.
- ROTHENBURG, L. S.; SNIDER, T. A.; WILSON, A., et al. Disseminated phaeohyphomycosis in a dog. *Medical Mycology Case Reports*. v. 15. p. 28–32. 2017. doi: 10.1016/j.mmcr.2017.02.003.
- SANCHEZ, M.D.; RIVAS, I. D. La osteomielitis en el perro: revisión de 36 casos clínicos. *Clínica Veterinaria De Pequeños Animales*. v. 15, 0007-20. 1995.
- SILVA, S.; NEGRI, M; HENRIQUES, M., et al. Candida glabrata, Candida parapsilosisand, Candida tropicalis: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Microbiology Reviews*. v. 36(2). p. 288–305. 2012. doi:10.1111/j.1574-6976.2011.00278.x.
- UNDERHILL, D. M.; ILIEV, I. D. The mycobiota: interactions between commensal fungi and the host immune system. *Nat Rev Immunol*.Jun. v.14(6). p. 405-16. 2014. doi: 10.1038/nri3684.
- VALE-SILVA, L. A., SANGLARD, D. Tipping the balance both ways: drug resistance and virulence in Candida glabrata. *FEMS Yeast Research*. v. 15(4). 2015. doi:10.1093/femsyr/fov025.
- VAN TYLE, J. H. Ketoconazole. Mechanism of action, spectrum of activity, pharmacokinetics, drug interactions, adverse reactions and therapeutic use. *Pharmacotherapy*. Nov-Dec. v. 4(6). p.343-73. 1984.
- WARRILOW, A. G. S.; MULLINS, J. G. L., et al. S279 Point Mutations in Candida albicans Sterol 14-alfa Demethylase (CYP51) Reduce In Vitro Inhibition by Fluconazole. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* v. 56. p. 2099-2107. 2012.
- WHITE, T. C.; MARR, K.A.; BOWDEN, R. A. Clinical, cellular, and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance. *Clin Microbiol Rev.* v. 11(2). p.382-402. 1998. doi: 10.1128/CMR.11.2.382.