



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE FARMÁCIA



CATARINA DINIZ NINS

**PRINCIPAIS MECANISMOS DE RESISTÊNCIA DE *Candida albicans* E DE ESPÉCIES
DE CANDIDAS NÃO ALBICANS: Uma Revisão Bibliográfica**

OURO PRETO, MG

2023

CATARINA DINIZ NINS

**PRINCIPAIS MECANISMOS DE RESISTÊNCIA DE *Candida albicans* E DE ESPÉCIES
DE CANDIDAS NÃO ALBICANS: Uma Revisão Bibliográfica**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto, pela disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso (TCC007), como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Isabela Neves de Almeida

OURO PRETO, MG

2023

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

N716p Nins, Catarina Diniz.

Principais mecanismos de resistência de *Candida albicans* e de espécies de candidas não *albicans* [manuscrito]: uma revisão bibliográfica. / Catarina Diniz Nins. - 2023.
47 f.

Orientadora: Profa. Dra. Isabela Almeida.
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Infecções Bacterianas e Micoses. 2. Candidíase. 3. *Candida albicans*. 4. Resistência a medicamentos. I. Almeida, Isabela. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU 616.992

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787



FOLHA DE APROVAÇÃO

Catarina Diniz Nins

PRINCIPAIS MECANISMOS DE RESISTÊNCIA DE *Candida albicans* E DE ESPÉCIES DE CÂNDIDAS NÃO ALBICANS: Uma Revisão Bibliográfica

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutica.

Aprovada em 20 de abril de 2023

Membros da banca

Profa. Dra. Patrícia de Abreu Moreira (DEBIO-UFOP)
Ludmila Correia Barbosa (Cipharm-UFOP)
Profa. Dra. Isabela Neves de Almeida (DEACL-UFOP)

[Digite o nome do orientador (apenas a primeira letra de cada nome maiúscula)], orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 30/04/2023



Documento assinado eletronicamente por **Isabela Neves de Almeida, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 18/08/2023, às 12:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0576698** e o código CRC **D2FC0F43**.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais e irmã, que me incentivaram nos momentos difíceis e compreenderam a minha ausência enquanto eu me dedicava à realização deste trabalho.

Aos amigos, que sempre estiveram ao meu lado, pela amizade incondicional e pelo apoio demonstrado ao longo de todo o período de tempo em que me dediquei a este trabalho. Em especial, Thaina, Marcos, Camila, Julia, Bia, Renata, Vinicius, Bruna, Anderson, Alex e a república Nostravamus.

A minha orientadora Isabela, por todos os conselhos, pela ajuda e pela paciência com a qual guiou o meu aprendizado.

A todos que participaram, direta ou indiretamente do desenvolvimento deste trabalho de pesquisa, enriquecendo o meu processo de aprendizado.

Às pessoas com quem convivi ao longo desses anos de curso, que me incentivaram e que certamente tiveram impacto na minha formação acadêmica.

À Universidade Federal De Ouro Prato e a Escola De Farmácia, essenciais no meu processo de formação profissional, pela dedicação, e por tudo o que aprendi ao longo dos anos do curso e pelo ensino de qualidade gratuito.

RESUMO

O gênero *Candida* é composto por leveduras que podem causar infecções oportunistas no humano quando há um desequilíbrio na microbiota normal, sendo inativas como comensais vaginais, mas podem habitar outras partes do corpo. O desequilíbrio hormonal, citopatológico e/ou imune pode levar à candidíase. O gênero é composto por cerca de 150 a 200 espécies, sendo a *Candida albicans* a mais comum nas infecções humanas. As células de *Candida* possuem uma parede celular composta principalmente por membrana plasmática fosfolipídica e quitina, uma substância que confere rigidez e resistência às células. O gênero apresenta diferentes características, como a habilidade de se apresentar em várias formas como brotamento e filamentação, além de exibir várias morfologias durante seu crescimento. As principais espécies de *Candida* são *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* e *Candida krusei*, e cada uma possui características específicas que as distinguem. Algumas dessas espécies podem apresentar resistência a medicamentos antifúngicos e afetam pessoas com sistemas imunológicos enfraquecidos. A resistência microbiológica pode ser intrínseca ou adquirida. Espécies de *Candida* apresentam três maneiras principais pelas quais podem se tornar resistentes aos azóis, e a resistência a medicamentos como as equinocandinas e anfotericina B tem sido relatada em cepas de *Candida*. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão na literatura sobre os principais mecanismos de resistência de *Candida albicans* e de espécies de *candida* não *albicans*. Foi observado que a resistência das *Candidas* aos antifúngicos é variada e pode ser intrínseca ou adquirida. A *Candida albicans* é a espécie mais estudada em relação à resistência. A resistência aos azóis pode ocorrer devido a mutações genéticas e o uso inadequado de antifúngicos pode ter consequências graves para a saúde humana, o que sugere a existência de mecanismos de adaptação que podem ser explorados para desenvolver novas estratégias terapêuticas. É importante monitorar regularmente a resistência aos antifúngicos em ambientes hospitalares e em populações de alto risco.

Palavras-chave: Resistência medicamentosa, *Candida albicans*, Candidíase, infecções fúngicas.

ABSTRACT

The genus *Candida* is composed of yeasts that can cause opportunistic infections in humans when there is an imbalance in the normal microbiota, being inactive as vaginal commensals, but can inhabit other parts of the body. Hormonal, cytopathological and/or immune imbalance can lead to candidiasis. The genus comprises about 150 to 200 species, with *Candida albicans* being the most common in human infections. *Candida* cells have a cell wall mainly composed of a phospholipid plasma membrane and chitin, a substance that gives rigidity and resistance to cells. The genus has different characteristics, such as the ability to present itself in various forms such as budding and filamentation, in addition to exhibiting various morphologies during its growth. The main species of *Candida* are *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* and *Candida krusei*, and each has specific characteristics that distinguish them. Some of these species can show resistance to antifungal drugs and affect people with weakened immune systems. Microbiological resistance can be intrinsic or acquired. *Candida* species have three main ways in which they can become resistant to azoles, and resistance to drugs such as echinocandins and amphotericin B has been reported in *Candida* strains. resistance of *Candida albicans* and non-albicans *Candida* species. It has been observed that the resistance of *Candida* to antifungals is varied and can be intrinsic or acquired. *Candida albicans* is the most studied species in relation to resistance. Resistance to azoles can occur due to genetic mutations and the inappropriate use of antifungals can have serious consequences for human health, which suggests the existence of adaptation mechanisms that can be explored to develop new therapeutic strategies. It is important to regularly monitor antifungal resistance in hospital settings and in high-risk populations.

Keywords: Drug resistance, *Candida albicans*, Candidiasis, fungal infections.

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

IRAS – Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde

CDC - Centros de Controle e Prevenção de Doenças

MO - Microorganismos

ITU- Infecção do Trato Urinário

CVV - Candidíase Vulvovaginal

SNC - Sistema Nervoso Central

KOH - Hidróxido de Potássio

PCR - Reação em Cadeia da Polimerase

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

LCR - Líquido Cefalorraquiano

IFSs - Infecções Fúngicas Sistêmicas

MDC - Microdiluição em Caldo

DD - Disco-Difusão

EUCAST - European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

BrCAST - Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

CMI - Concentração Mínima Inibitória

CG – Comitê Gestor

ECOFF – Cut Off Epidemiológico

CYP - Citocromo

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 e 2: Colônias de *Candida* em meio sólido e Coloração de gram sob visão microscópica mostrando colônia de *candida*.
- Figura 3: Colo do útero de paciente com candidíase mostrando corrimento característico
- Figura 4: Gram de bacilos mostrando a Flora de Döderlein
- Figura 5 e 6: Candidíase oral.
- Figura 7: Molécula do Fluconazol
- Figura 8: Molécula da Anfotericina B
- Figura 9: Molécula de Caspofungina
- Figura 10: Representação de meios cromogênicos onde *Candida albicans*: colônias verdes claras. - *Candida krusei*: colônias rosadas. - *Candida glabrata*: colônias bege/creme. - *Candida tropicalis*: colônias azul cobalto ou lilás.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. OBJETIVO	13
2.1 OBJETIVO GERAL.....	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3. METODOLOGIA.....	14
4. RESULTADO	15
4.1 Características microbiológicas do gênero <i>Candida</i>	15
4.1.1 Taxonomia.....	16
4.2 Principais espécies potencialmente patogênicas.....	16
4.2.1 <i>Candida glabrata</i>	16
4.2.2 <i>Candida parapsilosis</i>	17
4.2.3 <i>Candida tropicalis</i>	17
4.2.4 <i>Candida auris</i>	18
4.2.5 <i>Candida albicans</i>	18
4.2.6 <i>Candida krusei</i>	19
4.3 Candidase Vaginal.....	19
4.4 Candidase sistêmica.....	22
4.5 Infecções urinárias causada por <i>Candida</i>	23
4.6 Infecções da mucosa causada por <i>candida</i>	23
5. DISCUSSÃO	24
5.1 Candidíase oral	24
5.2 Métodos Diagnósticos da Candidíase Vaginal	25
5.3 Relação de <i>Candidas</i> nas Infecções Relacionadas a Assistência a saúde (IRAS);.....	26
5.4 Principais fármacos para tratamento de candidíase	28
5.4.1 Azólicos.....	28
5.4.2 Anfotericina B	29
5.4.3 Caspofunginas	31
5.5 Principais mecanismos de resistencia e marcadores moleculares.....	32
5.6 Diagnóstico Laboratorial de <i>Candidas</i>.....	34
5.6.1 Microcultivo	35
5.6.2 Zimograma e Auxonograma.....	35
5.6.3 Meios cromogênicos.....	36
5.6.4 Kits e automação	37
5.6.5 Teste moleculares	38
5.6.6 Hemocultura automatizada.....	38
5.7 Testes de sensibilidade aos farmacos anti-candidas	39
5.8 Tratamento e resistência	40
6. CONCLUSÃO.....	43
REFERÊNCIAS	44

1. INTRODUÇÃO

O gênero *Candida* integra o principal grupo de leveduras causadoras de infecções oportunistas no humano e faz parte da microbiota normal vivendo como comensal vaginal inativo, podendo habitar também no trato gastrointestinal, sistema urogenital, pele, e mucosa do trato respiratório. Quando há um desequilíbrio seja por fatores hormonais, citopatológicos e/ou imunes, acaba provocando a candidíase. O gênero possui cerca de 150 a 200 espécies, sendo a *Candida albicans* (*C.albicans*) a mais comum nas infecções humanas. Apenas 10% destas leveduras são reconhecidas como agentes etiológicos em infecções humanas que geralmente são caracterizadas como oportunistas comensais da superfície de mucosas e pele de seres humanos e de outros animais^{[32][4][6]}.

O gênero *Candida* é conhecido por suas características morfológicas distintas. As células de *Candida* são ovaladas ou esféricas, variando em tamanho de 2 a 10 micrômetros. Elas são micro-organismos eucarióticos unicelulares e podem se reproduzir tanto assexuada na forma de conídios como por reprodução sexuada. Devido seu âmbito adaptativo, as leveduras se desenvolvem tanto na presença de oxigênio quanto na ausência^[33]. A *Candida* apresenta-se com diferentes características, dentre elas a habilidade de se apresentar em várias formas como brotamento e filamentação. E ainda pode exibir várias morfologias durante seu crescimento formando as hifas, que são estruturas longas e tubulares que se ramificam, e pseudo-hifas^[33], que são estruturas semelhantes a hifas, mas que permanecem unidas, formando cadeias de células. A coloração das células de *Candida* é geralmente incolor ou levemente pigmentada, variando do branco ao creme^[32]. Além disso, as células de *Candida* possuem uma parede celular composta principalmente por membrana plasmática fosfolipídica que contém vários esteróis, com predomínio do ergosterol, e quitina^[32] uma substância que confere rigidez e resistência às células. Essas características morfológicas únicas tornam o gênero *Candida* facilmente identificável em estudos microbiológicos e são importantes para a identificação correta das espécies de *Candida* em amostras clínicas e laboratoriais. A nutrição é feita a partir de fontes de carbono absorvidas do ambiente, já que a sua parede celular é rígida e não permite a realização da fagocitose^[32].

As principais espécies de *Candida* são *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* e *Candida krusei*. Cada uma dessas espécies possui características específicas que as distinguem. A *Candida albicans* é a espécie mais comum e pode ser encontrada na pele, boca, intestino e genitais. Ela é uma levedura diplóide, e apresenta-se com diferentes características, dentre elas a habilidade de se apresentar em várias

formas como brotamento e filamentação^[33], é capaz de se adaptar a diferentes ambientes do corpo humano e pode causar complicações, é a espécie de maior relevância em função da sua prevalência em hospedeiros^[32].

A *Candida glabrata* é uma espécie menos comum, ela foi considerada uma espécie saprófita relativamente não patogênica presente na microbiota normal de indivíduos saudáveis, raramente causando infecções em humanos mas que tem se tornado mais prevalente devido à resistência a certos medicamentos antifúngicos^[34]. Ela geralmente afeta pessoas com sistemas imunológicos enfraquecidos.^[34]

A *Candida tropicalis* é uma espécie que normalmente vive na pele e no trato gastrointestinal, mas pode causar intoxicação em diferentes partes do corpo, é uma levedura comensal e aderente, com ampla distribuição em países tropicais e subtropicais, ela possui extrema relevância médica, pois pode apresentar resistência a medicamentos como os derivados azólicos, anfotericina B e equinocandinas. Possui maior similaridade genética com *C. albicans* do que as outras espécies de *Candida*^[35].

A *Candida parapsilosis* é de particular importância, pois é capaz de formar biofilmes em cateteres venosos centrais e outros dispositivos implantados clinicamente, encontrada principalmente em hospitais e pode causar infecções hospitalares, especialmente em pacientes com cateteres intravenosos^[36].

A *Candida krusei* é uma levedura ascomicetosa diplóide e dimórfica que habita a membrana mucosa de indivíduos saudáveis. No entanto, esta levedura pode causar infecções com risco de vida em pacientes imunocomprometidos, pacientes com neoplasias hematológicas e aqueles em uso prolongado de profilaxia, como azóis, apresentando maior risco, é uma espécie mais resistente a medicamentos antifúngicos^[37].

Infecções fúngicas causadas por espécies de *Candida* estão surgindo como um grande problema de saúde pública, levando a altas taxas de mortalidade que podem ser relacionadas com o aumento de ocorrência de casos de infecções sistêmicas invasivas e casos de septicemia^[5]. Um estudo de 2013 realizado pelo SENTRY Antifungal Surveillance Program analisou 1.846 espécies de fungos como parte da vigilância global. Os resultados mostraram que 96,2% das cepas de *Candida* eram distribuídas entre seis espécies, sendo *C. albicans* a mais comum (48,4%), seguida por *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* e *C. dubliniensis*. O perfil de resistência das cepas mostrou que *C. glabrata* e *C. tropicalis* apresentaram resistência ao fluconazol e anidulafungina, enquanto as cepas de *C. albicans* não apresentaram resistência à anidulafungina e apenas 0,4% foram resistentes ao fluconazol.^[43] A candidíase vaginal é uma infecção fúngica que comumente afeta mulheres em idade fértil.

Essa doença tem como sintomas mais comuns a secreção branca irregular, queimação, irritação, dor e prurido na vulva e na vagina.^{[4][34][41]}

Alguns autores têm relacionado a ocorrência de candidíase vaginal a fatores predisponente como: diabetes tipo 1, uso de antibióticos e passado de candidíase vaginal. Outras causas também têm sido relacionadas, como: gravidez, roupas justas, uso de anticoncepcionais orais com altas doses de estrogênio, dispositivos intrauterinos, obesidade, doenças da tireóide, uso de corticóides e drogas imunossupressoras ^{[4][34][41]}.

A *Candida* é um tipo de fungo que pode causar infecções em várias partes do corpo, além da região vaginal. Um dos locais mais frequentes é a boca, causando a candidíase oral causada por *Candida albicans* que afeta a boca e a garganta. Ela pode aparecer como manchas brancas ou placas na língua, gengivas, céu da boca e até mesmo na garganta, causando desconforto ao comer, engolir e falar. Essa infecção pode ocorrer em pessoas com imunidade comprometida, como aqueles com HIV/AIDS, ou em bebês recém-nascidos. A candidíase cutânea é outra forma de infecção por *Candida*, que pode ocorrer em áreas úmidas e dobradas da pele, como axilas, virilhas e debaixo dos seios. Isso é mais comum em pessoas obesas, que suam em excesso ou têm diabetes descontrolada. A candidíase cutânea pode causar erupções cutâneas vermelhas, coceira intensa, descamação e feridas na pele afetada. A higiene adequada, o uso de roupas respiráveis e a manutenção de áreas dobradas da pele secas e limpas são medidas importantes para prevenir a candidíase cutânea. A candidíase do trato gastrointestinal também pode ocorrer, causando sintomas como dor abdominal, diarreia, constipação e distensão abdominal. Além dessas localizações mais comuns, a candidíase também pode ocorrer em outras partes do corpo, como as unhas (candidíase ungueal), garganta (candidíase esofágica), esôfago (candidíase esofágica), pulmões (candidíase pulmonar), entre outros.^[9]

O tratamento para infecções por *candida* em locais diferentes da região vaginal geralmente envolve o uso de antifúngicos tópicos, como cremes e loções, ou antifúngicos orais, como fluconazol ou itraconazol. Em casos mais graves, pode ser necessário o uso de antifúngicos intravenosos. É importante procurar um profissional de saúde para o diagnóstico e tratamento adequados da candidíase em outras partes do corpo, uma vez que a automedicação pode levar a complicações e recorrências da infecção. Além disso, é fundamental identificar e tratar as causas subjacentes que podem estar contribuindo para a candidíase, como doenças crônicas, imunidade comprometida ou falta de higiene adequada. A prevenção da candidíase em outras partes do corpo envolve manter uma boa higiene pessoal, evitar o uso de roupas apertadas e úmidas por longos períodos e manter o sistema imunológico saudável por meio de uma alimentação balanceada, exercícios físicos regulares e controle de doenças crônicas.^[9]

Apesar de existirem medicamentos capazes de combater as candidíases, o uso de novas classes de medicamentos não tem apresentado uma melhora no prognóstico das pacientes, e nos últimos anos estudos tem exposto uma relação entre o aumento da resistência de espécies de *Candida* e o uso de azóis, como o fluconazol, no tratamento inadequado.^[5]

A resistência das *Candidas* pode ser definida como clínica e/ou micológica, sendo a clínica correspondente a falha em erradicar uma infecção de um paciente que está em tratamento com antifúngico capaz de combater a infecção, e a micológica a capacidade do fungo de crescer na presença de fármacos antifúngicas que são capazes de matar ou limitar seu crescimento. Para ser capaz de prever a resposta imune em pacientes em tratamento é preciso acompanhar as tendências de resistência com base no mecanismo de resistência de *Candida*.^[5]

Esses fatores de resistência de espécies de *Candida* aos antifúngicos não é o mesmo em diferentes populações e comunidades, o que torna fundamental a identificação do agente etiológico causador da candidíase antes de iniciar o tratamento empírico^[2].

A resistência microbiológica pode ser intrínseca ou adquirida, com a resistência adquirida ocorrendo em microrganismos que desenvolvem mutações após a exposição ao antifúngico. Espécies de *Candida* apresentam três maneiras principais pelas quais podem se tornar resistentes aos azóis, e a resistência a medicamentos como as equinocandinas e anfotericina B tem sido relatada em cepas de *Candida*. Estudos recentes têm demonstrado que a resistência pode ser induzida em *Candida* em resposta à exposição a equinocandinas, o que sugere a existência de mecanismos de adaptação que podem ser explorados para desenvolver novas estratégias terapêuticas.^{[5][6][27][28]}

2. OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar revisão de literatura sobre os principais mecanismos de resistência de *Candida albicans* e de espécies de candidas não albicans.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as principais espécies de *Candida albicans* e de candidas não albicans causadoras da candidíase;
- Descrever os marcadores genéticos de resistência das candidas;
- Descrever a frequência de candidas resistente em diferentes cenários de candidíase na comunidade e em situação de infecções relacionadas a assistência a saúde (IRAS);
- Realizar um levantamento dos principais fármacos que as candidas apresentam resistência e a relação com cada espécie;
- Descrever os principais métodos laboratoriais para detecção de candidas resistente por meio de testes *in vitro*.

3. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura a partir da busca de periódicos científicos nacionais e internacionais indexados em bases de dados científicas e artigos acadêmicos nas línguas Portuguesa e Inglesa no período entre 2011 e 2021 e nas bases de dados *ScientificElectronic Library Online* (Scielo), PublicMedline (PUBMED) e Google Acadêmico. Foram analisados 100 artigos dos quais 41 fizeram parte deste trabalho. Os descritores utilizados foram “candidiase”, “*candida*”, “resistência medicamentosa”, “Azóis”, “Antifúngicos”, “*Candida glabrata*”, “Virulência”, “Resistência”, “Biofilme”, “Genoma”, “Genes”, “Epidemiologia molecular”, “Levedura”, “*Candida tropicalis*”, “*Candida albicans*”, “Fatores de virulência”, “Echinocandins” e “Antifungal drug resistance” e seus respectivos em inglês.

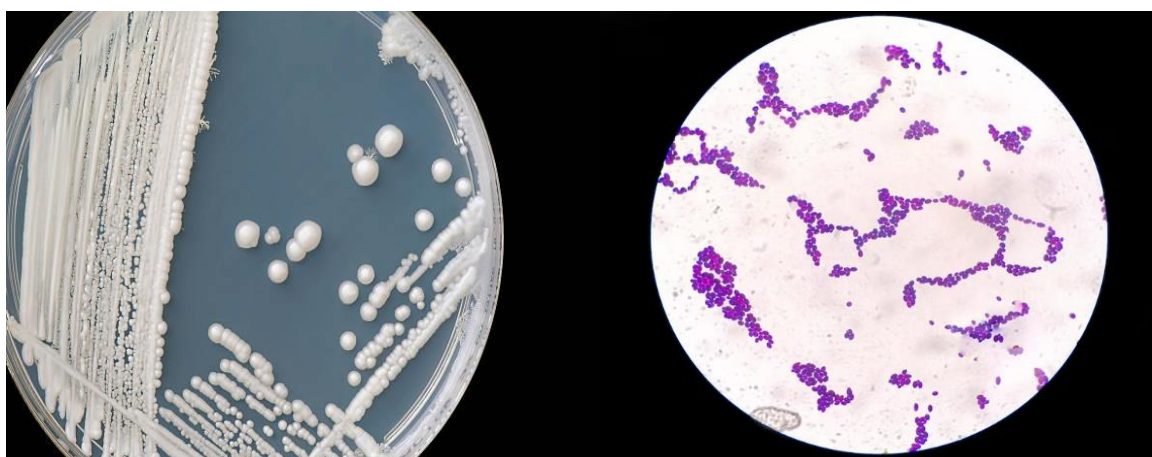
4. RESULTADO

REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Características microbiológicas do gênero *Candida*

O gênero *Candida* constitui o principal grupo de leveduras que causam infecções oportunistas no ser humano, são ubíquas no meio ambiente, podendo ser encontradas no solo, ambientes marinhos, objetos inanimados, plantas e animais. Os fungos do gênero *Candida* constituem-se em células leveduriformes, elípticas ou esféricas, com diâmetro que varia de 3 a 5 μm , geralmente formam múltiplos brotamentos e pseudohifas. Este gênero compõe-se de cerca de 150-200 espécies, muitas das quais podem habitar o trato gastrointestinal, sistema urogenital, pele, e mucosa do trato respiratório de seres humanos.^[32]

FIGURA 1 e 2: A direita Colônias de *Candida* em meio sólido, a esquerda Coloração de gram sob visão microscópica mostrando colônia de *candida*



Fonte: Banco de imagens: <https://www.istockphoto.com/br/foto/candida-albicans-gm185108191-19614014/>
https://br.freepik.com/fotos-premium/colonia-de-candida-sob-visao-microscopica-ou-infeccao-por-fungo-candida-albicans_25028412.htm

As leveduras do gênero desenvolvem em condições aeróbias ou anaeróbias, em temperatura de 20 a 38 °C e apresenta pH entre 2,5 e 7,5. Quando há desequilíbrio por fatores hormonais, citopatológicos e/ou imunes, acaba ocasionando a candidíase. As leveduras do gênero *Candida* têm grande importância pela frequência com que colonizam e infectam o hospedeiro humano, elas se tornam patogênicas em pacientes com o sistema imunológico comprometido podendo causar doença em praticamente todos os órgãos e tecidos, resultando em infecção superficial, invasiva e sistêmica. A patogênese da candidíase depende da saúde do hospedeiro e também dos fatores de virulência expressos pela levedura. As espécies de leveduras do gênero *Candida* mais importantes do ponto de vista clínico e epidemiológico são: *Candida*

albicans, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* e *Candida krusei*, sendo que a *C. albicans* permanece como a espécie mais comum nas infecções humanas.

[6][7][4][5]

4.1.1 Taxonomia

4.1.1.1 Nome científico: *Candida spp*

4.1.1.2 Reino: *Fungi*

4.1.1.3 Divisão: *Eumycota*

4.1.1.4 Subdivisão: *Deuteromycotina*

4.1.1.5 Filo: *Ascomycota*

4.1.1.6 Classe: *Blastomycetes*

4.1.1.7 Ordem: *Saccharomycetales*

4.1.1.8 Família: *Cryptococcaceae*

4.1.1.9 Gênero: *Candida*

4.2 Principais espécies potencialmente patogênicas

4.2.1 *Candida glabrata*

Candida glabrata caracteriza-se morfológicamente por células leveduriformes consideravelmente pequenas (medindo de 1 a 4 µm, em relação a *C. albicans* cujas leveduras medem de 4 a 6 µm), ovais ou com gemulação terminal única. Não há formação de pseudohifa ou tubo germinativo a 37°C. Em ágar Sabouraud dextrose, *C. glabrata* apresenta colônias de cor branca a creme, de textura cremosa, brilhante e lisa^[7].

Candida glabrata é a espécie mais frequentemente responsável pela resistência em hospitais, e é a segunda mais frequentemente isolada de infecções por *Candida*, têm sido descrita na literatura como patógeno emergente, tem sido observado uma incidência maior em adultos do que crianças e neonatos^[5].

Muitas cepas de *C. glabrata* que causam septicemia são resistentes ao fluconazol, comumente usado no tratamento de infecções fúngicas, um aumento nos índices de colonização e infecção por *C. glabrata* tem sido observado em diferentes grupos de

pacientes, principalmente entre aqueles com exposição prolongada ao fluconazol. Em muitos casos, as equinocandinas são usadas para infecções por *C. glabrata* que foram previamente tratadas com azóis. Acredita-se que o aumento do uso de azólicos e equinocandinas tenha causado pressão seletiva em *C. glabrata*, resultando em cepas multirresistentes^{[5][7]}.

4.2.2 *Candida parapsilosis*

As infecções por *Candida parapsilosis* aumentaram recentemente, tornando-se a terceira causa principal de infecções por *candida*. As infecções causadas por *C. parapsilosis* são mais comuns em pacientes recém-nascidos, receptores de transplantes e que recebem nutrição parenteral. *C. parapsilosis* também foi frequentemente isolada de mãos humanas, foi encontrado que a colonização nas mãos dos profissionais de saúde leva à infecção por sua capacidade de formar biofilme em dispositivos médicos, colonizar dispositivos intravasculares e materiais protéticos, crescer dentro da nutrição parenteral, sofrer troca fenotípica e secretar enzimas hidrolíticas, levando à ocorrência de surtos nosocomiais e uma alta taxa de mortalidade ^[5].

Alguns isolados de *C. parapsilosis* foram encontrados demonstrando cada vez mais serem resistentes aos azóis, apesar dos pacientes com infecções sistêmicas responderem bem aos tratamentos com equinocandina a exposição repetida às mesmas é um fator de risco para *C. parapsilosis* desenvolver resistência ^[5].

4.2.3 *Candida tropicalis*

Candida tropicalis é considerada por muitos autores a segunda espécie de *Candida* mais virulenta e é mais comum em pacientes com neutropenia e malignidade, os fatores de virulência incluem a adesão a células epiteliais e endoteliais bucais, secreção de enzimas líticas como proteinases, fosfolipase e hemolisinas e troca fenotípica, sendo um forte produtor de biofilme ^[5].

A *C. tropicalis* apresenta resistência a azóis e ao contrário de outras espécies de *Candida*, a *C. tropicalis* apresenta baixa resistência às equinocandinas, que apresentam uma excelente atividade contra *C. tropicalis*, sendo assim, uma boa opção para o tratamento da infecção ^[5].

4.2.4 *Candida auris*

Candida auris é uma espécie descoberta mais recentemente de *Candida*, com o primeiro isolado sendo descoberto em 1996, ela se espalhou pelo mundo por conta da sua alta transmissão clonal inter e intra-hospitalar, ela afeta os pacientes rapidamente e coloniza a pele de forma persistente. As infecções por *C. auris* geralmente ocorrem várias semanas após a admissão, pode causar candidíase superficial e invasiva, bem como infecções da corrente sanguínea [5].

É a única espécie de *candida* que é multirresistente, exibindo resistência ao fluconazol e suscetibilidade variável a outros azóis, anfotericina B e equinocandinas o mecanismo completo de resistência antifúngica de *C. auris* ainda não está claro. Alguns estudos relataram fungemia disruptiva durante o uso de fluconazol, sugerindo uma resistência intrínseca contra esse medicamento. Quanto ao tratamento de infecções por *C. auris* em pacientes, o CDC (Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos) recomenda a terapia inicial com uma equinocandina^[1]. Se o paciente não responder clinicamente a este tratamento ou tem fungemia persistente por mais de 5 dias, então a mudança para uma anfotericina B lipossomal é recomendada [5].

4.2.5 *Candida albicans*

Candida albicans é a principal causa de candidíase na maioria dos ambientes clínicos, ela é um patógeno oportunista que reside na microbiota oral e conjuntival e também nos tratos gastrointestinal e geniturinário. Quando o hospedeiro se torna imunocomprometido a *C. albicans* pode causar infecção superficial ou disseminação interna, como septicemia. A *C. albicans* tem a capacidade de mudar a morfologia, existindo nas formas de levedura, pseudo-hifas e hifas. Alguns fatores de virulência como a evasão do sistema imunológico do hospedeiro e a capacidade de mudar a morfologia combinados com sua proeminência no ambiente hospitalar, tornam a *C. albicans* uma grande ameaça para os pacientes. A produção de biofilme por *C. albicans* é importante para sua resistência, esses biofilmes permitem que as células aderem e proliferem em dispositivos implantados clinicamente, como em tecidos do hospedeiro, causando infecções [5].

A *C. albicans* pode se tornar resistente aos azóis, aumentando o número de bombas de efluxo na célula, essas bombas são transportadores associados à membrana que atuam evitando o acúmulo intracelular da droga, evitando assim níveis tóxicos que matariam a célula. Devido a esta expressão aumentada de bombas de efluxo, a resistência cruzada entre azóis é

frequentemente vista em *C. albicans*. O desenvolvimento de espécies de *Candida* resistentes aos antifúngicos parece ser devido à plasticidade genômica do fungo [5].

4.2.6 *Candida krusei*

A *Candida krusei* é um fungo oportunista que pode causar infecções em humanos, principalmente em indivíduos com sistema imunológico comprometido. As infecções causadas por *Candida krusei* podem variar desde infecções superficiais e localizadas, como infecções de pele e unhas, até infecções sistêmicas graves, como candidemia e disseminação para outros órgãos. Infecções por *C. Krusei* são caracterizadas por sua alta taxa de mortalidade (40-58%) e baixa resposta às terapias antifúngicas padrão^[38]. O diagnóstico preciso e o tratamento adequado são essenciais para o controle das infecções por *Candida krusei*, e a escolha do antifúngico adequado pode ser desafiadora devido à sua resistência a alguns medicamentos antifúngicos comuns. Devido a características da parede celular, existe uma relação à relevância dessa estrutura durante a interação com o hospedeiro e por ser alvo de algumas drogas antifúngicas. É importante ter cuidado e monitoramento adequado em pacientes de risco para infecções por *Candida krusei*, especialmente aqueles com sistema imunológico comprometido. Em alguns casos, medidas preventivas, como a redução de fatores de risco e o uso criterioso de medicamentos antifúngicos, podem ser necessárias para prevenir a disseminação e o impacto clínico das infecções por *Candida krusei*.^[38]

4.3 Candidase Vaginal

A candidíase vaginal é uma infecção fúngica da vulva e vagina, causada pelo crescimento excessivo de leveduras do gênero *Candida*, microrganismos comensais que habitam a mucosa vaginal, mas podem tornar-se patogênicos, sob determinadas condições que alteram o ambiente vaginal, que acomete muitas mulheres em idade fértil, espécie mais comum da doença é a *C. albicans*, que é responsável por 80 a 90% dos casos de candidíase vulvovaginal mas outras espécies também podem estar envolvidas, como a *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei* e *Candida parapsilosis*. Ela é considerada como a causa mais comum de infecção fúngica grave, sendo também uma causa comum de infecções hospitalares. O quadro clínico vaginal podem variar de leves a graves e é caracterizado por coceira intensa, vermelhidão e inchaço da vulva e da vagina, secreção branca irregular, queimação, irritação, dor e prurido na vulva e na vagina, dor durante a relação sexual e dor ou ardor ao urinar, podendo aparecer outros sintomas como dispareunia e disúria, já os sinais clínicos mais relatados são: formação de eritema na vulva, edema, escoriação e fissura, além

de eritema introital e vaginal, o que pode aumentar o risco de infecções secundárias. Sendo o prurido o sintoma mais importante quando comparado a vulvovaginites de outras etiologias.

[4][16]

A microbiota vaginal normal é composta por uma variedade de micro-organismos que habitam o trato genital feminino. Esses micróbios, incluindo lactobacilos, estafilococos e estreptococos, desempenham papéis importantes na manutenção da saúde vaginal. Dentre estes MO destacam-se os *Lactobacillus* (cerca de 50%) provenientes do intestino. Estes são responsáveis por manter uma acidez adequada (pH 4,5) da vagina, protegendo o ambiente contra a entrada de patógenos. Em condições normais, a microbiota vaginal funciona como uma barreira protetora contra infecções e inflamações, além de ajudar a manter o pH ácido natural da vagina. Desequilíbrios na microbiota vaginal, também conhecidos como disbiose, estão associados a uma série de condições clínicas, incluindo vaginose bacteriana, candidíase vaginal e infecções sexualmente transmissíveis. O entendimento da microbiota vaginal normal é crucial para o desenvolvimento de terapias preventivas e tratamentos para condições relacionadas à saúde vaginal.^{[4][21]}

A vagina é colonizada por outras espécies bacterianas e de leveduras como a *Candida albicans*. Em menor proporção, ela é habitada por *Candida glabrata* e *Candida parapsilosis*. Para que os *Lactobacillus* prevaleçam na microbiota é necessário manter ácido o pH da região (entre 3,5 e 4,5). Estes microrganismos convivem em equilíbrio, podendo tornar-se patógenos em determinadas situações. A marca patológica da candidíase baseia-se em uma condição inflamatória aguda da vulva e da mucosa vaginal induzida e acompanhada de crescimento excessivo de *Candida*. Devido ao grande incômodo relatado pelas pacientes, principalmente devido ao prurido, muitas vezes o diagnóstico é realizado de forma clínica, levando a prescrição precipitada de medicamentos ou à automedicação. Esses fatores são vistos como os principais responsáveis pelo crescente índice de resistência fúngica medicamentosa, aumentando os casos de recorrência, prejudicando o tratamento e os estudos epidemiológicos.^{[21][22][23][4][14]}

A candidíase vaginal é uma infecção fúngica comum que pode afetar mulheres de todas as idades, mas existem algumas faixas etárias que são mais propensas a desenvolver a infecção. Mulheres na idade reprodutiva, especialmente aquelas entre 20 e 40 anos, mulheres que possuem a presença de ciclos menstruais regulares, gravidez, uso de contraceptivos orais de altas doses, terapia de reposição hormonal, diabetes mellitus, infecção pelo HIV, uso de antibióticos sistêmicos ou tópicos, uso de roupas íntimas justas e/ou sintéticas¹⁷ e sexo oral

receptivo^[14].

O tratamento usualmente envolve o uso de antifúngicos, que podem ser administrados por via oral ou vaginal. Os antifúngicos orais, como o fluconazol, são geralmente prescritos em doses únicas ou em ciclos curtos. Já os antifúngicos vaginais, como o clotrimazol, podem ser administrados em forma de creme, supositório ou comprimido vaginal, geralmente durante 3 a 7 dias. Além disso, é importante manter uma boa higiene íntima, evitar o uso de roupas justas e úmidas, e evitar o uso de produtos perfumados ou irritantes na região vaginal. A escolha terapêutica vai depender do critério médico, quadro clínico e característica de cada paciente. Dentre os antifúngicos mais utilizados, destacam-se a classe dos azóis, que inclui os imidazóis (butoconazol, clotrimazol, miconazol e cetoconazol) e triazóis (fluconazol e terconazol), que atuam inibindo a ação da síntese do ergosterol presente na célula do fungo, e a classe dos polienos (anfotericina B e nistatina), que alteram a permeabilidade da membrana celular fúngica. O uso de anfotericina B tem sido associado a antibióticos como a tetraciclina, na forma de creme vaginal para tratamento tópico, mas seu uso é restrito a casos muito graves e / ou críticos ^[14].

Figura 3: Colo do útero de paciente com candidíase mostrando corrimento característico.

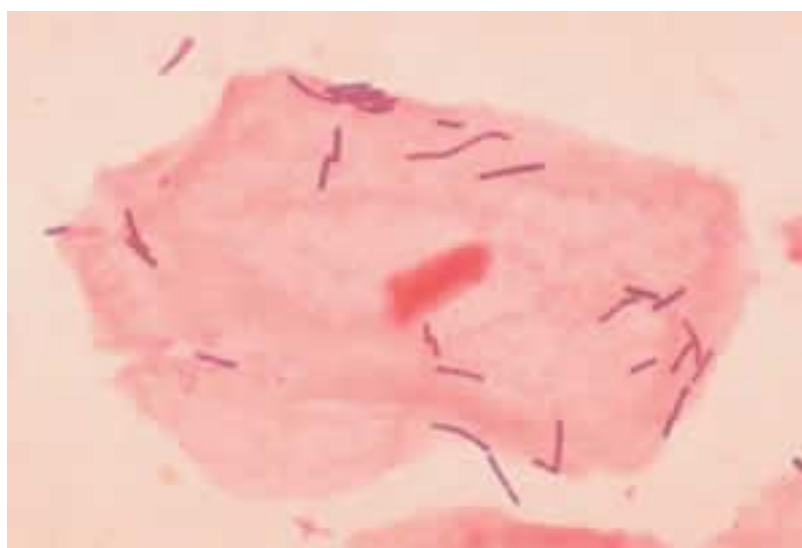


Fonte: Disponível em: <https://www.fetalmed.net/coceira-na-vagina-pode-ser-candidiase/>

A flora de Döderlein é um conjunto de bactérias encontradas na vagina de mulheres saudáveis. Em 1892, o ginecologista Albert Döderlein descreveu dois tipos de flora vaginal em mulheres em idade reprodutiva: o *Lactobacillus* fisiológico normal ou flora 'Döderlein',

que ajudam a manter um pH vaginal saudável e a prevenir infecções por bactérias patogênicas. e um segundo tipo, a flora patológica, uma flora bacteriana mista causada por bactérias introduzidas por parceiros masculinos durante a relação sexual. A flora de Döderlein é essencial para a manutenção da saúde vaginal e tem um papel crucial na prevenção de doenças como a vaginose bacteriana e candidíase. O conhecimento sobre a flora de Döderlein tem implicações significativas para a saúde feminina, e a compreensão de como ela é afetada por fatores como medicamentos, contracepção e hábitos alimentares pode levar a melhores cuidados de saúde para as mulheres.^[24]

Figura 4: Gram de bacilos mostrando a Flora de Döderlein.



Fonte: Disponível em: <http://www.fihu.org.pe/revista/numeros/2006/julio-set/131-133.html>

4.4 Candidase sistêmica

As manifestações mais comuns de candidíase invasiva em ambientes hospitalares dentre as formas sistêmicas, são as infecções de corrente sanguínea (também conhecidas como candidemia). A apresentação clínica da candidemia é frequentemente associada com sinais e sintomas da síndrome séptica (febre, hipotensão, leucocitose), sem comprometimento de órgãos internos, porém, podendo ocorrer disseminação a múltiplos órgãos resultando na formação de abscessos renais e hepato-esplênicos, endocardite, meningite, e outras complicações. A infecção disseminada pode ocorrer devido à presença de cateter venoso central, nutrição parenteral, ao uso de antibióticos de largo espectro, corticosteróides, agentes quimioterápicos, câncer em estágio avançado, doenças hematológicas malignas, transplante de medula óssea ou órgãos sólidos, neutropenia, cirurgia abdominal,

queimaduras extensas, hemodiálise, ventilação mecânica, permanência em unidades de terapias intensivas e colonização prévia por *Candida*. As infecções fúngicas invasivas por *Candida* são graves e acarretam no aumento do tempo de internação hospitalar e conseqüentemente elevam os custos de hospitalização, além de estarem associadas às elevadas taxas de morbidade e mortalidade encontradas nos pacientes acometidos^[7].

4.5 Infecções urinárias causada por *Candida*

As infecções do trato urinário (ITU) causadas por *Candida* são uma forma comum de infecção fúngica. Embora a *Candida albicans* seja a espécie mais frequentemente associada a essas infecções, outras espécies de *Candida*, como *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* e *Candida parapsilosis*, também podem causar ITUs. A maioria das ITUs por *Candida* ocorre em indivíduos com fatores de risco subjacentes, como imunossupressão, uso de antibióticos de amplo espectro ou cateterismo urinário. A sintomatologia das ITUs por *Candida* pode ser semelhante às causadas por bactérias, incluindo dor ao urinar, aumento da frequência urinária e sensação de urgência. O diagnóstico requer o isolamento da *Candida* na urina, geralmente através de culturas de urina ou testes moleculares. O tratamento de ITUs por *Candida* geralmente envolve o uso de antifúngicos, como fluconazol ou anfotericina B. A prevenção dessas infecções pode ser alcançada através da redução dos fatores de risco e da adesão a práticas de higiene pessoal adequadas. O reconhecimento e tratamento precoces das ITUs por *Candida* são importantes para evitar complicações potencialmente graves, como infecções disseminadas ou septicemia.^{[14][16]}

4.6 Infecções da mucosa causada por *candida*

As infecções da mucosa bucal causadas por *Candida* são uma condição comum em pacientes com sistema imunológico comprometido, como os que têm HIV/AIDS ou aqueles em tratamento com quimioterapia. *Candida albicans* é a espécie mais frequentemente associada a essas infecções, mas outras espécies de *Candida*, como *Candida glabrata* e *Candida krusei*, também podem estar envolvidas. A sintomatologia das infecções da mucosa bucal por *Candida* pode incluir dor, vermelhidão, placas brancas na língua, palato ou bochechas, além de perda de paladar. O diagnóstico é geralmente feito através de exame clínico e identificação de *Candida* por culturas ou testes moleculares. O tratamento envolve a administração de antifúngicos tópicos ou sistêmicos, dependendo da gravidade da infecção e da saúde geral do paciente. A prevenção dessas infecções pode ser alcançada através da manutenção de uma boa higiene oral e controle dos fatores de risco, como o uso prolongado de antibióticos ou o uso de próteses dentárias mal ajustadas. O reconhecimento

e tratamento precoce das infecções da mucosa bucal por *Candida* são importantes para evitar complicações potencialmente graves, como infecções disseminadas ou septicemia.^{[12][25][26]}

5. DISCUSSÃO

5.1 Candidíase oral

A candidíase oral é uma infecção fúngica comum que pode afetar a boca e a garganta, os sinais e sintomas da candidíase oral podem variar de leves a graves e incluem dor, vermelhidão, inchaço e placas brancas ou amareladas na língua, na parte interna das bochechas, no céu da boca e na garganta. As placas podem ter uma aparência cremosa ou granulada e podem sangrar quando raspadas. Outros sintomas comuns incluem sensação de ardor, formigamento ou coceira na boca, alterações no paladar e mau hálito. Em casos mais graves, a candidíase oral pode causar dificuldade para engolir, dor de garganta e febre.^[9]

FIGURA 5 e 6: Candidíase oral.



Fonte: Disponível em: <https://ibapcursos.com.br/candidiase-oral-o-que-e-causas-sintomas-diagnostico-e-tratamento/> / <https://www.folhavoria.com.br/saude/noticia/06/2019/candidiase-oral-o-que-e-e-como-tratar>

A infecção é causada pelo fungo *Candida*, que normalmente habita o trato gastrointestinal e a boca em pequenas quantidades. No entanto, certas condições, como uso prolongado de antibióticos, próteses intraorais, deficiências nutricionais, doenças metabólicas, deficiência orgânica das glândulas salivares e imunossupressão podem aumentar o risco de desenvolver candidíase oral.^[11]

O uso de aparelhos orais como próteses e aparelhos ortodônticos podem alterar o ambiente oral, levando a modificações nas características físicas e biológicas da

saliva e outras estruturas orais, podendo ocorrer um desequilíbrio na microbiota. Pacientes que fazem o uso de próteses dentárias removíveis são quase 7 vezes mais propícios a desenvolver candidíase oral do que idosos não usuários das mesmas. Este fato pode ser explicado pelas condições precárias das próteses dentárias (má adaptação e fabricação) ou alta porosidade devido ao uso prolongado. A má higienização da prótese também é um fator relacionado ao aumento do número de *Candida*.^{[11][9]}

As espécies de *Candida* mais frequentemente associadas à candidíase oral incluem *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. kruesi*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis*, *C. pseudotropicalis*, *C. stellatoidea*, e *C. Tropicalis*^[12].

A idade foi um fator relacionado à prevalência de *Candida*. Bebês recém-nascidos e crianças pequenas são suscetíveis à candidíase oral devido ao sistema imunológico ainda em desenvolvimento e ao uso prolongado de antibióticos. Idosos também podem ser afetados devido a uma diminuição natural na imunidade que ocorre com o envelhecimento.^[13]

O diagnóstico da candidíase oral geralmente é baseado nos sintomas e na aparência das lesões, mas pode ser confirmado por meio de exames laboratoriais. O tratamento geralmente envolve antifúngicos tópicos ou sistêmicos, bem como a identificação e o tratamento da causa subjacente da infecção^[11].

O tratamento da candidíase oral depende da causa subjacente da infecção e da gravidade dos sintomas. Para bebês e crianças, geralmente são prescritos antifúngicos líquidos ou cremes tópicos. Para adultos, podem ser prescritos antifúngicos orais ou tópicos, dependendo da gravidade da infecção. Em casos leves, a infecção pode desaparecer sem tratamento, mas em casos mais graves, o tratamento é necessário. Certos gêneros patológicos de *Candida* são resistentes até mesmo aos azóis mais recentes (voriconazol, posaconazol, isavuconazol). Nesses casos, os medicamentos à base de polieno, como nistatina ou anfotericina B, podem ser mais eficazes.^[13]

O tempo de tratamento pode variar de alguns dias a várias semanas. Em casos recorrentes ou persistentes, o tratamento pode precisar ser prolongado ou a causa subjacente da infecção deve ser identificada e tratada.^[12]

5.2 Métodos Diagnósticos da Candidíase Vaginal

Existem diversos métodos de diagnóstico utilizados para identificar a candidíase, que podem incluir exames clínicos, culturas, testes de pH e exames de sangue. O exame clínico é geralmente realizado por um ginecologista, que pode observar a presença de secreções e inflamações na região vaginal. A cultura é um teste laboratorial que envolve a coleta de uma

amostra de secreção vaginal para identificar a presença de *Candida albicans*, o fungo responsável pela infecção. Já os exames de sangue podem ser utilizados para detectar a presença de anticorpos contra a *Candida albicans*, indicando a presença de uma infecção. [2]

Nos casos recorrentes, deve-se acrescentar a realização de cultura vaginal específica, em meio de *Sabouraud*, realizada em laboratório, para especificar o subtipo de *candida* envolvida no processo infeccioso. O exame clínico é geralmente o primeiro passo no diagnóstico da candidíase, baseia-se no quadro clínico, com o reconhecimento dos sinais e sintomas de prurido, corrimento esbranquiçado e espesso, com aspecto de “leite coalhado”, hiperemia, edema e fissura em vulva e vagina. No entanto, o diagnóstico só pode ser confirmado por meio de testes laboratoriais^[16].

A identificação também pode ser realizada através de análises físico-químicas em relação ao corrimento vaginal, tratando-se de um método de baixo custo na utilização de um papel de pH Whatman, se a vagina produz um pH menor que quatro e meio pode diferenciar a candidíase de outras doenças como a Vaginose Bacteriana ou tricomoníase que elevam o pH^{[42][15]}.

Para a identificação de leveduras presentes nas secreções vaginais existem métodos rápidos, como o exame a fresco e coloração de Gram, que são analisados microscópicamente. Esses métodos auxiliam o médico na exclusão de vaginites causadas por bactérias ou protozoários. No exame a fresco o material é coletado das paredes laterais da vagina, com uma espátula de Ayre ou swab, então é depositado na lâmina e misturado com uma ou duas gotas de solução fisiológica e coberta com a lamínula. A adição de uma ou duas gotas de Hidróxido de Potássio (10%) na secreção vaginal elimina os elementos celulares, facilitando a visualização de leveduras e pseudo-hifas. A ausência de odor de peixe característico após contato com o Hidróxido de Potássio aumenta a probabilidade de infecção fúngica. Porém a cultura de fungos ainda é o teste de referência e é utilizado para determinar as espécies que causadoras da infecção^[14].

5.3 Relação de Candidas nas Infecções Relacionadas a Assistência a saúde (IRAS);

As infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) são um problema de saúde pública em todo o mundo e são uma das principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes hospitalizados. A infecção hospitalar é uma doença adquirida após a admissão do paciente no hospital, que se manifesta durante a internação ou após a alta, quando está relacionada à

internação ou procedimentos hospitalares. As infecções fúngicas hospitalares têm aumentado consideravelmente nas últimas décadas, e o grupo dominante é composto por leveduras pertencentes ao gênero *Candida*. Embora *Candida albicans* seja a principal espécie isolada, outras espécies como *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei* e *C. guilliermondii* também estão se tornando cada vez mais comuns.^[40]

Os fatores de virulência deste gênero incluem capacidade de crescer a 37°C, variabilidade fenotípica, pleomorfismo, formação de hifas e pseudo-hifas, produção de fosfolipases e de proteinases, entre outros. Vários fatores de risco relacionados aos pacientes têm sido associados ao desenvolvimento de infecções causadas por *Candida*, como o uso de antibióticos, a presença de cateter venoso central, a nutrição parenteral total e a internação prolongada em uma unidade de terapia intensiva. Consequentemente, infecções sanguíneas e do trato urinário causadas por espécies de *Candida* têm ocorrido com frequência em pacientes hospitalizados.^[40]

As infecções fúngicas hospitalares podem surgir de duas formas distintas. A primeira é de origem endógena, ou seja, quando os microrganismos são provenientes da própria microbiota do paciente e se multiplicam ou mudam de localização devido a algum fator que predisponha o hospedeiro ou o fungo. A segunda forma é de origem exógena, na qual os fungos são introduzidos no paciente a partir de fontes externas, como as mãos dos profissionais de saúde, cateteres, sondas e sistema de climatização do hospital. Nesse caso, os fungos podem chegar ao paciente por meio do contato com superfícies ou equipamentos contaminados ou por meio do ar, e se estabelecer como patógenos oportunistas. Por isso, é fundamental que as medidas de prevenção e controle de infecções sejam rigorosamente aplicadas para evitar a disseminação desses microrganismos nos ambientes hospitalares.^[40]

O diagnóstico das IRAS causadas por *Candidas* geralmente é feito através de exames microbiológicos, como culturas de sangue, urina ou outros fluidos corporais. O tratamento depende do tipo de *Candida* envolvida na infecção e da gravidade dos sintomas, podendo incluir o uso de antifúngicos sistêmicos, terapia combinada ou remoção do dispositivo médico implantado. Portanto, é importante usar testes rápidos e eficazes para identificar esses microrganismos, garantindo uma terapia adequada.^[40]

No Brasil, os principais antifúngicos com ação em *Candida* são os poliênicos anfotericina B e os azólicos, como cetoconazol e miconazol (imidazólicos), ou itraconazol, fluconazol e

voriconazol (triazólicos). Por fim, a prevenção da infecção hospitalar fúngica é semelhante à de outras infecções hospitalares e inclui a lavagem das mãos dos profissionais de saúde, medidas adequadas no manuseio de cateteres e controle no uso de antimicrobianos, exigindo uma abordagem multidisciplinar e uma vigilância constante por parte dos profissionais de saúde. [40]

5.4 Principais fármacos para tratamento de candidíase

Por muitos anos, as infecções causadas por espécies de *Candida* foram tratadas com azólicos, dentre os antifúngicos utilizados na terapêutica de candidíases invasivas destacam-se triazólicos, como fluconazol, derivados poliênicos, como anfotericina B, e, do grupo das equinocandinas, a caspofungina. Recentemente, a resistência aos azólicos aumentou em espécies de *Candida*. [6]

5.4.1 Azólicos

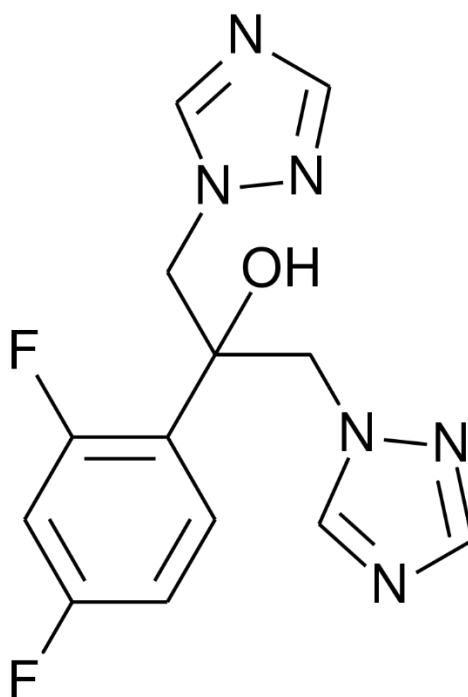
Azólicos constituem um grupo de agentes fungistáticos sintéticos com amplo espectro de atividade, baseados nos núcleos imidazol ou triazol, eles atuam inibindo a enzima fúngica lanosina-14 α -desmetilase, que é responsável pela conversão de lanosterol em ergosterol, afetando diretamente a fluidez da membrana e nas enzimas ligadas a ela. No caso de infecção invasiva, um dos mais utilizados é o fluconazol, que é um antifúngico triazólico que alcança grandes concentrações no líquido cefalorraquidiano, podendo ser a primeira opção nos casos de meningite fúngica, alcançando também boas concentrações no humor vítreo, saliva, pele, unhas e tecido vaginal. [6][5]

A membrana celular é uma estrutura vital para a sobrevivência dos fungos, incluindo a *Candida*, pois é responsável por manter sua integridade e permeabilidade, permitindo a entrada e saída de substâncias importantes. O ergosterol é um esterol encontrado na membrana celular dos fungos, sendo essencial para sua integridade e função adequada. Os azólicos, como o fluconazol, o cetoconazol, o itraconazol e o voriconazol, agem inibindo a enzima chamada 14 α -desmetilase, que é necessária para a conversão do lanosterol em ergosterol na síntese do ergosterol. Essa inibição leva a uma diminuição na quantidade de ergosterol na membrana celular dos fungos, tornando-a mais permeável e comprometendo sua integridade estrutural. Isso resulta em uma alteração na função da membrana celular da *Candida*, levando à sua morte. [6][38]

Outro importante mecanismo de ação dos azólicos é a inibição do crescimento e da divisão

celular dos fungos. Além de afetar a síntese do ergosterol, os azólicos também podem interferir na síntese de outros lipídeos importantes para a membrana celular dos fungos, bem como em outras vias metabólicas essenciais para seu crescimento e multiplicação. Os azólicos também têm uma atividade fungistática, ou seja, eles podem inibir o crescimento e multiplicação dos fungos, mas nem sempre levam à sua completa destruição. Em alguns casos, a resposta imunológica do hospedeiro pode ser necessária para eliminar completamente a infecção fúngica. É importante ressaltar que o uso de azólicos no tratamento da candidíase deve ser feito sob prescrição e supervisão médica, seguindo as dosagens e duração do tratamento recomendadas. Além disso, é fundamental completar todo o curso do tratamento, mesmo que os sintomas melhorem antes do término, para evitar a recorrência da infecção e o desenvolvimento de resistência aos medicamentos^[38].

Figura 7: Molécula do Fluconazol



5.4.2 Anfotericina B

A anfotericina B é um medicamento antifúngico que tem sido amplamente utilizado no tratamento de infecções fúngicas, incluindo a candidíase. A anfotericina B é indicada para formas graves de doença invasiva, pertence ao grupo dos poliênicos, são grandes moléculas que atuam na membrana celular fúngica, onde possui grande afinidade pelo ergosterol, levando

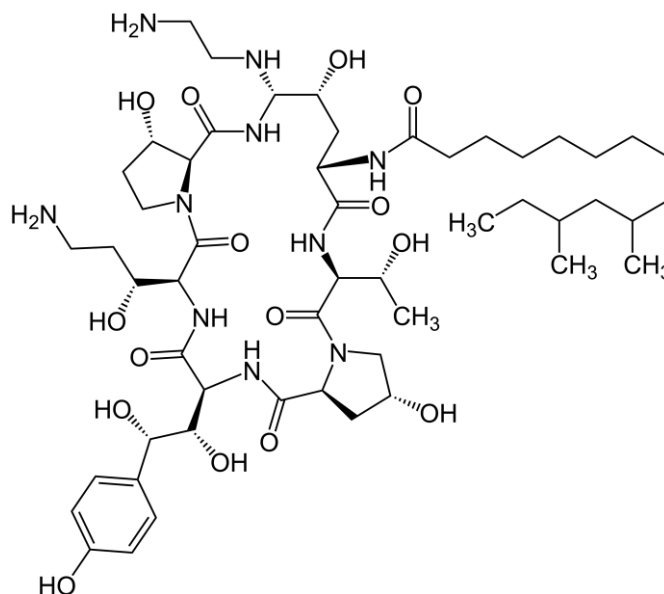
5.4.3 Caspofunginas

A caspofungina pertence ao grupo das equinocandinas e é administrada intravenosamente. Ele atua contra o crescimento de fungos através da inibição da β -1,3-D-glucanosintase. Este polímero é necessário para manter estável a estrutura das paredes celulares fúngicas, sendo que, na sua ausência, as células fúngicas perdem a integridade e ocorre a sua lise. O amplo espectro de atividade fungicida contra as espécies de *Candida*, baixos efeitos colaterais e perfil de interação favorável faz da caspofungina terapia de primeira linha para as diversas manifestações clínicas da candidíase^[6].

A parede celular dos fungos, incluindo a *Candida*, é uma estrutura rígida que é responsável por manter a integridade e a forma da célula fúngica. A beta-glucana é um dos principais componentes da parede celular dos fungos, e a caspofungina atua especificamente na inibição da sua síntese. A caspofungina se liga a uma enzima chamada 1,3-beta-glucana sintase, que é responsável pela síntese da beta-glucana na parede celular dos fungos. Essa ligação inibe a atividade da enzima, impedindo a formação adequada da beta-glucana na parede celular. Isso leva a uma alteração na estrutura e na função da parede celular dos fungos, tornando-a menos resistente e mais suscetível à pressão osmótica, o que resulta em danos à célula fúngica e sua subsequente morte. ^[6]

Outro aspecto importante do mecanismo de ação da caspofungina é sua seletividade para os fungos, sem afetar a parede celular das células humanas. Isso se deve ao fato de que os humanos não possuem beta-glucana em suas células, tornando a caspofungina um medicamento com baixa toxicidade para as células humanas. Além disso, a caspofungina tem mostrado ter uma atividade imunomoduladora, estimulando a resposta imunológica do hospedeiro contra a *Candida*. Ela pode aumentar a atividade de células do sistema imunológico, como os neutrófilos, que são responsáveis pela fagocitose e destruição de micro-organismos invasores. Isso pode ajudar a fortalecer a resposta imune do organismo contra a infecção fúngica. No entanto, assim como outros medicamentos, a caspofungina também pode apresentar efeitos colaterais, como alterações hepáticas e reações alérgicas.^[6]

Figura 9: Molécula de Caspofungina



5.5 Principais mecanismos de resistência e marcadores moleculares

A resistência microbiológica envolve mecanismos moleculares e pode ser intrínseca ou adquirida. A resistência intrínseca é uma característica fenotípica de determinada espécie de microrganismo e confere a ele a resistência inata antes da exposição deste ao antifúngico [6].

Já a resistência adquirida ocorre em microrganismos que desenvolveram mutações após a exposição ao antifúngico e posteriormente houve a seleção, sobrevivência e proliferação daqueles mutantes resistentes [6].

Espécies de *Candida* apresentam três maneiras principais pelas quais podem se tornar resistentes aos azóis. O primeiro mecanismo é a introdução de bombas multidrogas na parede celular do fungo, que permitem que a célula bombeie a droga, diminuindo a inibição de enzimas e alteração da parede celular do fungo. As bombas são o resultado da regulação positiva de genes por meio de mutações pontuais (*CDR1 / CDR2* e *MDR1*) e fatores de transcrição (*TAC1* e *MDR1*), codificando para bombas de efluxo, o que foi visto em cepas de *C. glabrata* resistentes a azóis. O segundo mecanismo que pode levar à resistência ao azol é por meio da alteração ou da regulação *positiva* do gene que codifica para a enzima que está sendo direcionada, *ERG11*. Se *ERG11* é mutado, o resultado é uma alteração no sítio de ligação da enzima, impedindo a ligação dos azóis. No entanto, este mecanismo parece desempenhar um papel mínimo no desenvolvimento de resistência aos azólicos em espécies de *Candida*. O mecanismo final é a célula fúngica desenvolver vias de contorno como resultado de mutações. Para evitar a alteração da membrana celular e o

acúmulo de produtos tóxicos, forma-se outra via não interrompida pelos azóis que permite ao fungo manter as membranas celulares funcionais^{[5][6]}.

As equinocandinas são uma classe importante de antifúngicos utilizados no tratamento de infecções fúngicas, incluindo aquelas causadas por *Candida*. Equinocandinas são lipopeptídeos semi-sintéticos com estrutura química de hexapeptídeos cíclicos ligados a uma cadeia lateral de ácido graxo^[27]. Elas constituem-se uma nova classe de agentes antifúngicas que agem através da inibição da beta (1, 3)-D-glucana sintase, uma enzima necessária para a integridade da parede celular, nesse grupo estão disponíveis três agentes a caspofungina, anidulafungina e micafungina, elas possuem atividade fungicida frente à maioria das espécies de *Candida*, incluindo aquelas resistentes aos poliênicos e aos azólicos. Além disso, possuem excelente eficácia clínica somada a baixa toxicidade^[27].

No entanto, a resistência a esses medicamentos tem sido relatada em cepas de *Candida*, o que representa um desafio significativo para a terapia antifúngica. As equinocandinas têm como alvo a parede celular do fungo, inibindo a enzima β -1,3-glucana sintase, ligada à síntese de β -1,3-D glucana^[27]. A glucana é um dos principais componentes da parede celular fúngica. O bloqueio de sua síntese resulta em desequilíbrio osmótico, prejudicando a viabilidade do microorganismo. Elas possuem atividade contra a maioria das espécies de *Candida*, porém, para *Candida parapsilosis* e *Candida guilliermondii* sua atividade é reduzida. Em relação a resistência às equinocandinas, são raros os casos, contudo, podem de acontecer durante a terapia antifúngica. Estudos recentes têm demonstrado que a resistência pode ser induzida em *Candida* em resposta à exposição a equinocandinas, o que sugere a existência de mecanismos de adaptação que podem ser explorados para desenvolver novas estratégias terapêuticas. ^[27]

A anfotericina B é um antifúngico de amplo espectro e na prática clínica, a anfotericina B, que é pertencente ao grupo dos polienos^[28], é um dos antifúngicos mais utilizados no tratamento da candidíase e infecções fúngicas graves, incluindo aquelas causadas por *Candida*, sua potente atividade fungicida deriva de sua capacidade de se ligar seletivamente ao principal esteroide das membranas fúngicas, o ergosterol^[30]. No entanto, a resistência a esse medicamento tem sido relatada em cepas de *Candida*, o que pode dificultar o tratamento dessas infecções. Os biofilmes têm sido considerados a forma de crescimento mais prevalente de microrganismos e um dos fatores de virulência que mais contribuem para a patogenicidade das espécies de *Candida*^[28]. As infecções relacionadas ao biofilme causadas por *C. albicans* representam uma grande ameaça à saúde pública, pois essas

infecções são inerentemente resistentes à maioria dos tratamentos antifúngicos^[29]. Embora a anfotericina B seja extremamente eficaz na eliminação de fungos, sua utilidade clínica é prejudicada por várias desvantagens. Primeiro, a farmacocinética e a distribuição são pobres, permitindo que alguns fungos se escondam em nichos onde a exposição à droga é limitada. Em segundo lugar, ela induz reações sistêmicas idiossincráticas envolvendo febre e tremores. E por último a toxicidade renal cumulativa e dependente da dose de anfotericina B limita o uso em muitos pacientes^[30]. Apesar dessas limitações, uma vantagem notável da anfotericina B é que ela tem sido excepcionalmente refratário à evolução da resistência. Após aproximadamente 50 anos de uso como monoterapia, a aquisição de resistência à anfotericina B em *C. albicans* permanece extremamente rara^[30].

5.6 Diagnóstico Laboratorial de *Candidas*

Existem várias amostras que podem ser utilizadas para realizar testes de diagnóstico de candidíase, incluindo amostras clínicas coletadas de diferentes locais do corpo, como mucosas, pele, sangue, urina e secreções. As amostras clínicas mais comuns usadas para o diagnóstico de candidíase incluem swabs de mucosas, como swabs vaginais, bucais ou de outras áreas afetadas, como a pele. Esses swabs são coletados utilizando-se cotonetes estéreis e podem ser usados para a identificação do fungo por meio de exames microscópicos diretos, coloração de Gram ou de preparações a fresco com hidróxido de potássio (KOH), que podem evidenciar a presença de hifas ou leveduras características de *Candida*.^{[2] [6]}

Outra amostra comumente utilizada é o sangue, especialmente em casos de candidemia, que é uma infecção sistêmica causada pela disseminação do fungo na corrente sanguínea. A coleta de sangue é realizada por punção venosa e a amostra é enviada para cultura e/ou teste de detecção de antígenos ou DNA de *Candida*, como a reação em cadeia da polimerase (PCR), que pode fornecer resultados rápidos e precisos.^{[2] [6]}

Amostras de urina também podem ser usadas para o diagnóstico de candidíase em casos de infecções do trato urinário causadas por *Candida*. A coleta de urina é realizada por meio da coleta de uma amostra de jato médio em frascos estéreis e a amostra pode ser submetida a culturas ou testes de detecção de antígenos ou DNA de *Candida*.^{[2] [6]}

Além dessas amostras, em casos mais raros, outras amostras como líquido cefalorraquidiano (LCR), aspirado brônquico, escarro, entre outras, podem ser usadas dependendo da suspeita clínica e da localização da infecção fúngica. É importante ressaltar que a coleta adequada e

o transporte adequado das amostras são essenciais para garantir resultados precisos nos testes de diagnóstico de candidíase. A interpretação dos resultados dos testes deve ser feita por um profissional de saúde qualificado, levando em consideração a apresentação clínica do paciente e outros exames complementares. [2]

Métodos de identificação fenotípica de *Candida*. isoladas em cultura são baseados nas suas características macro e micromorfológicas, bem como no seu perfil de assimilação de fontes de carbono e nitrogênio e de fermentação de açúcares, e por meio de testes fisiológicos, fatores abióticos, os metabólitos e as enzimas microbianas, bem como o valor do pH vaginal, H₂O₂ e a atividade de várias enzimas [6].

Macromorfológicamente, essas leveduras apresentam colônias brancas a cremes, aspecto cremoso ou membranoso, superfície lisa ou enrugada, brilhante ou opaca, microscopicamente, apresentam hifas verdadeiras e/ou pseudohifas, sendo que o arranjo e a disposição dos blastoconídios auxiliam na identificação das espécies, o diagnóstico morfológico inclui densidade bacteriana, densidade da microbiota, microbiota bacteriana dominante, contagem de leucócitos para analisar a inflamação e microrganismos patogênicos [6].

5.6.1 Microcultivo

O microcultivo é uma técnica comumente usada no diagnóstico de infecções fúngicas, incluindo aquelas causadas por *Candida*. Essa técnica envolve o cultivo de amostras clínicas, como sangue ou secreções, em meio de cultura seletivo, o que permite o crescimento de *Candida*. A identificação das espécies de *Candida* é feita por meio de testes bioquímicos e/ou moleculares. Embora o microcultivo seja amplamente utilizado no diagnóstico de infecções fúngicas, é importante reconhecer suas limitações. A sensibilidade da técnica pode ser influenciada por vários fatores, incluindo a qualidade da amostra clínica e a habilidade técnica do laboratório. Além disso, o tempo necessário para o crescimento e a identificação de *Candida*. pode levar vários dias, o que pode atrasar o início do tratamento.

[2] [6]

5.6.2 Zimograma e Auxonograma

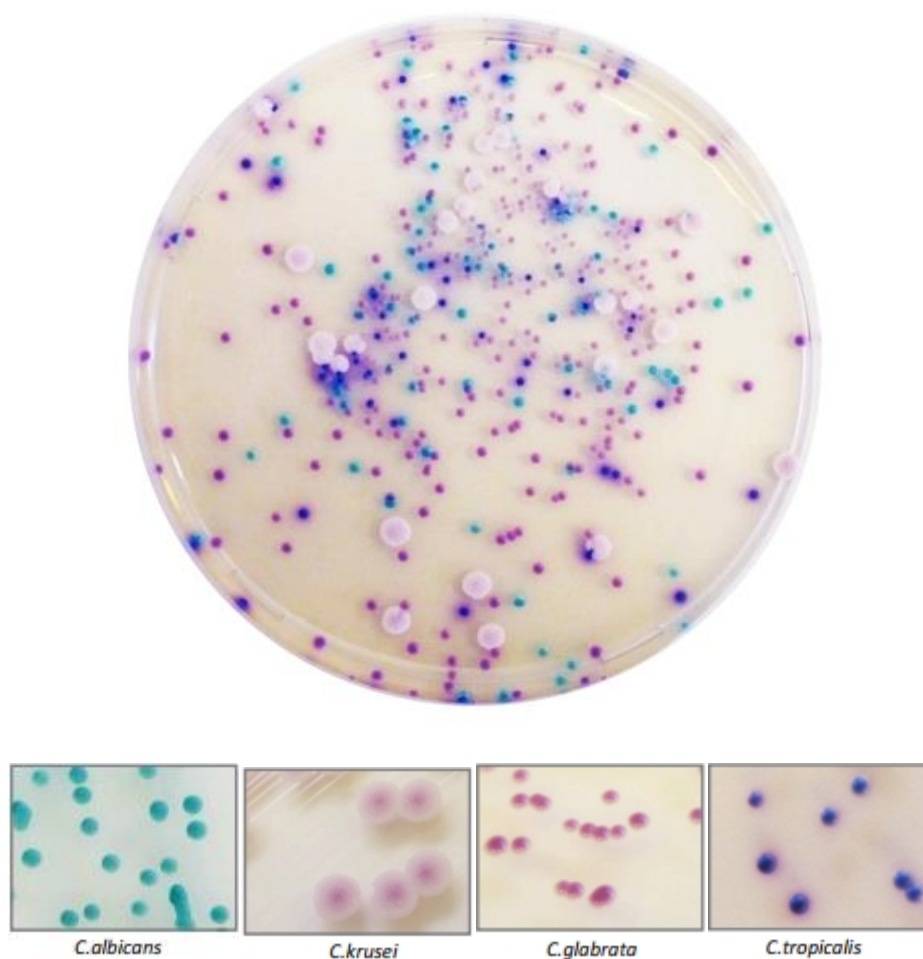
O zimograma é uma técnica utilizada para estudar a atividade de enzimas presentes em amostras biológicas, como extratos de tecidos ou culturas de microrganismos. Essa técnica envolve a separação das proteínas por meio de eletroforese em gel, seguida da incubação do gel em um substrato apropriado para a enzima em questão. A atividade da enzima é então visualizada como uma banda na superfície do gel, correspondendo ao local em que o

substrato foi degradado. Já o auxograma é uma técnica utilizada para determinar a sensibilidade de microrganismos a diferentes agentes antimicrobianos. Essa técnica envolve a preparação de uma série de tubos contendo diferentes concentrações do agente antimicrobiano em questão, seguida da inoculação do microrganismo em cada tubo. A sensibilidade do microrganismo é então determinada observando-se o crescimento em cada tubo após um período de incubação. Embora o zimograma e o auxograma sejam técnicas diferentes, ambos são importantes para o estudo de microrganismos e podem fornecer informações valiosas sobre a atividade de enzimas e a sensibilidade a antimicrobianos, respectivamente.^[40]

5.6.3 Meios cromogênicos

Os meios cromogênicos são uma classe de meios de cultura utilizados no diagnóstico laboratorial de *Candida*. Esses meios são compostos por uma mistura de carboidratos, aminoácidos e outros nutrientes que estimulam o crescimento de diferentes espécies de *Candida*. Além disso, os meios cromogênicos possuem um corante indicador de pH que muda de cor conforme ocorre a fermentação dos carboidratos pelas leveduras. Isso permite uma identificação rápida e precisa da espécie de *Candida* presente na amostra clínica. Os meios cromogênicos são especialmente úteis na detecção de espécies como *C. albicans* e *C. glabrata*, que são as causadoras mais comuns de infecções fúngicas em humanos. Meios cromogênicos como CHROMagar®*Candida* (BD Difco), *Candida*® ID2 (bioMérieux), Hicrome®*Candida* (HiMedia) e outros são eficazes na detecção e identificação de algumas *Candidas* como *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. krusei*.^[7]

Figura 10 : Representação de meios cromogênicos onde *Candida albicans*: colônias verdes claras. - *Candida krusei*: colônias rosadas. - *Candida glabrata*: colônias bege/creme. - *Candida tropicalis*: colônias azul cobalto ou lilás.



Fonte: Disponível em: <https://www.tiraojaleco.com.br/2016/06/chromagar-candida-medium.html>

5.6.4 Kits e automação

Sistemas comerciais de fácil execução e interpretação, desenvolvidos através da capacidade assimilativa em substratos bioquímicos e enzimáticos, como API®20 C AUX (bioMérieux), ID 32 C (bioMérieux), Vitek® 2 System (bioMérieux), também podem ser utilizados nos laboratórios de microbiologia clínica para a identificação rápida de *Candida*.^[7] Esses sistemas automatizados consistem em equipamentos e reagentes pré-fabricados que permitem a detecção rápida e precisa da espécie de *Candida* presente na amostra clínica. Os kits e a automação podem incluir técnicas como PCR em tempo real, imunoensaio e testes de suscetibilidade a antifúngicos. Esses métodos são particularmente úteis para identificar espécies raras de *Candida* e para detectar a presença de fungos em amostras com baixa carga microbiana. Além disso, a automação do diagnóstico laboratorial pode aumentar a eficiência e a precisão dos resultados, além de reduzir o tempo necessário para realizar o diagnóstico.^[44]

5.6.5 Teste moleculares

Métodos moleculares podem ser usados como diagnóstico laboratorial precoce de candidíases invasivas, com resultados promissores quanto aos valores de sensibilidade e especificidade, em relação às culturas, diferentes PCRs (reação em cadeia da polimerase) têm sido aplicadas para o diagnóstico e identificação de vários fungos patogênicos invasivos, incluindo espécies de *Candida*, como nested PCR multiplex, PCR multiplex, PCR panfungal e PCR em tempo real. Métodos moleculares empregando a amplificação por PCR e o sequenciamento das regiões genômicas, são uma alternativa rápida e sensível para a identificação convencional de leveduras e também é útil para estabelecer relações filogenéticas. [7]. Os testes moleculares são particularmente úteis na identificação de espécies raras de *Candida* e na detecção de infecções fúngicas em estágios iniciais ou em amostras com baixa carga microbiana. Além disso, esses testes são muito sensíveis e específicos, permitindo a identificação precisa da espécie de *Candida* presente na amostra. [7]

5.6.6 Hemocultura automatizada

A hemocultura automatizada é uma técnica laboratorial avançada utilizada no diagnóstico de candidíase sistêmica, também conhecida como candidemia. A candidemia é uma infecção fúngica grave causada pela disseminação do fungo *Candida* na corrente sanguínea, sendo uma complicação potencialmente fatal em pacientes imunocomprometidos, em unidades de terapia intensiva, ou com cateteres intravasculares. A hemocultura automatizada é um método que permite a detecção e identificação rápida de *Candida* no sangue, permitindo um diagnóstico preciso e oportuno da candidíase sistêmica. [45]

O procedimento envolve a coleta de amostras de sangue em frascos estéreis contendo meio de cultura específico para fungos. Esses frascos são então processados em sistemas automatizados de cultura e monitoramento, que podem detectar a presença de *Candida* com alta sensibilidade. Uma vantagem significativa da hemocultura automatizada é a rapidez nos resultados, geralmente em até 5 dias úteis. Além disso, a técnica permite a identificação do tipo de *Candida* presente na amostra, o que é crucial para o tratamento adequado, uma vez que diferentes espécies de *Candida* podem ter diferentes sensibilidades aos antifúngicos. [45]

Os sistemas automatizados de hemocultura utilizam técnicas avançadas, como a detecção de crescimento microbiano através de sensores ópticos ou detecção de CO₂ liberado pelos micro-organismos em meio líquido. Esses sistemas também podem ser associados à identificação automatizada das espécies de *Candida* através de testes bioquímicos ou de

biologia molecular, como a PCR. É importante ressaltar que a hemocultura automatizada é uma técnica altamente sensível e específica, porém, pode apresentar algumas limitações, como a possibilidade de contaminação cruzada, a necessidade de uma quantidade mínima de microrganismos presentes no sangue para detecção e a possibilidade de falsos negativos em casos de infecções de baixa carga fúngica. [45]

5.7 Testes de sensibilidade aos farmacos anti-candidas

Devido ao aumento das infecções fúngicas e ao aumento da resistência a medicamentos de escolha os testes de susceptibilidade a drogas antifúngicas vêm se tornando cada vez mais importantes. O Clinical Laboratory Standard Institute – CLSI elaborou, em 2006, um protocolo classificado como M27-A2, no qual estão descritos os intervalos e pontos de cortes dos antifúngicos utilizados no tratamento de infecções fúngicas sistêmicas (IFSs) causadas por *Candida* e *Cryptococcus spp.* A evolução da resistência fúngica pode ser avaliada pelo teste de susceptibilidade a antifúngicos. Os protocolos mais utilizados são a microdiluição em caldo (MDC), que é um teste trabalhoso e que não é realizado, pois exige pessoal treinado, E-test, porém é caro para ser aplicado na rotina laboratorial e o disco-difusão (DD) apresenta ser a melhor opção pois é uma técnica simples, barata e reprodutível, que pode ser utilizada em laboratórios clínicos. A metodologia de disco-difusão em agar para a avaliação da sensibilidade de cepas de *Candida* fornece um resultado quantitativo (halo de inibição) e um resultado qualitativo (sensível ou resistente) [8].

De acordo com o Brcast, a norma brasileira segue o Comitê Gestor do EUCAST (CG) que definiu as categorias dos testes de sensibilidade seguindo as abreviaturas S, I e R (Sensível, Intermediário e Resistente, respectivamente). Desde 2002, o EUCAST tem usado as seguintes definições para categorizar os microrganismos como possibilidade de utilização de determinado antimicrobiano no seu tratamento. Os pontos de corte na Tabela de Pontos de Corte são clínicos, i.e. são utilizados para predizer a resposta clínica no paciente infetado. Pontos de corte clínicos são apresentados como $S \leq x$ mg/L; $I > x, \leq y$ mg/L; $R > y$ mg/L [31].

Os testes de sensibilidade podem ser realizados por diferentes métodos, incluindo o método de disco-difusão, o método de microdiluição e o método de gradientes de concentração. Esses testes são baseados na medição da concentração mínima inibitória (CMI), que é a menor concentração de antifúngico capaz de inibir o crescimento da cepa de *Candida* em questão. É importante ressaltar que a interpretação dos resultados dos testes de sensibilidade deve ser feita por um profissional capacitado, levando em consideração fatores como a espécie de *Candida* presente, o tipo de infecção e o estado clínico do paciente. Além disso,

a monitorização da resposta ao tratamento é fundamental para garantir a eficácia do tratamento e evitar complicações.^{[8] [31]}

EUCAST tem estabelecido os valores de pontos de corte dos compostos ativos para a maioria das leveduras e espécies de *Candida*. Interpretação de CIMs para outras combinações de antifúngicos: organismos na ausência de pontos de corte está mudando e deve ser feito muito cuidadosamente levando em consideração dados disponíveis incluindo experiência clínica, exposição ao antifúngico durante a terapia, etc. Entretanto, a CIM ainda pode fornecer algumas informações sobre suscetibilidade, e importantemente gerar dados de CIMs para outras leveduras é um pré-requisito vital para futuras escolhas de valores de pontos de corte e de ECOFFs^[39].

5.8 Tratamento e resistência

A candidíase é uma infecção fúngica comum, que geralmente pode ser tratada com antifúngicos. No entanto, a resistência aos medicamentos pode se desenvolver quando o fungo se adapta e se torna insensível ao tratamento. A resistência pode ocorrer em resposta ao uso excessivo ou inadequado de antifúngicos, além de outras causas, como o uso de medicamentos imunossupressores e o aumento da prevalência de espécies de *candida* resistentes. As terapêuticas são diferentes em casos agudos e em casos de candidíase recorrente.^[19]

O tratamento da candidíase vulvo vaginal tem por objetivo, melhorar a sintomatologia da paciente, podendo ser efetuado por via oral ou tópica. No tratamento oral, a paciente pode se beneficiar de agentes imidazólicos e triazólicos: Fluconazol 150 mg em dose única e Cetoconazol 200mg uma vez ao dia, por 14 dias. Já o tratamento tópico, deve ser via intravaginal com uso de Clotrimazol 1% durante 7 dias, Terconazol 0.8% aplicação de 5g durante três dias e o ácido bórico (600mg/supositório) duas vezes ao dia, por 14 dias. Estes medicamentos alcançam cura clínica e microbiológica em 80% a 95% dos casos. A terapia com agentes orais apresenta melhor resposta quando comparada aos antifúngicos tópicos^[16].

O tratamento da candidíase resistente pode ser desafiador e requer a identificação precisa da cepa de *Candida* que está causando a infecção. Isso pode ser feito por meio de testes de sensibilidade aos medicamentos. Além disso, pode ser necessário usar antifúngicos mais potentes ou combinações de diferentes tipos de antifúngicos para eliminar a infecção. Clinicamente, a candidíase é definida como recorrente quando o paciente apresenta quatro ou mais episódios da doença no período de um ano. O sucesso terapêutico nos casos de candidíase recorrente pode se dar inicialmente por uma dose prolongada de antifúngico oral,

como o fluconazol 150mg em três doses, com manutenção da terapia feita também com fluconazol oral uma vez por semana ou com alternativas de uso tópico, como clortrimazol vaginal 500mg uma vez por semana. O tratamento oral engloba o uso de: cetoconazol (2 cápsulas de 200 mg) durante cinco dias após a menstruação, durante seis meses ou o uso de fluconazol (150 mg), administrados durante um mês ou ainda o uso de itraconazol (200 mg) durante trinta dias ou 200mg duas vezes por semana durante seis meses ou uso tópico de terconazol (0.8%) com aplicação de 5g durante sete dias. Após esse período, a terapia é descontinuada. Caso haja recidiva, reinicia-se o tratamento, com regime de supressão, seguido de manutenção por um ano^{[16][19]}.

Prevenir a resistência à candidíase envolve o uso correto e responsável dos antifúngicos, incluindo o uso apenas quando necessário, a conclusão completa do tratamento prescrito e evitar o uso excessivo ou prolongado de medicamentos. Além disso, é importante manter uma boa higiene íntima, evitar o uso de roupas apertadas e úmidas e evitar produtos perfumados ou irritantes na região vaginal, para prevenir a proliferação de *Candida*. A resistência a antifúngicos é um problema crescente em todo o mundo, e muitas espécies de *Candida* têm desenvolvido mecanismos para contornar ou eliminar a ação desses medicamentos.^{[16][19]}

O gênero *Candida* possui uma parede celular composta principalmente por polissacarídeos, proteínas e lipídios que conferem diversas funções, inclusive protegendo o fungo da perda osmótica, interagindo com o ambiente externo, promovem o crescimento celular, aderem ao hospedeiro, produzem rigidez, possuem propriedades enzimáticas e auxiliam na formação de biofilmes. A parede e a membrana celular dos fungos são considerados alvos farmacológicos, na parede a glucana é o principal polissacarídeo constitutivo da parede celular e é responsável pela rigidez da estrutura. As glucanas sintetases estão envolvidas em sua síntese, as quais são reguladas pelos genes FKS1, FKS2 e RHO (20,21). Uma mudança na expressão destes poderia modificar a farmacodinâmica e tornar-se resistente ao fungo. Outro polissacarídeo é a manose, que determina porosidade da parede e reconhece receptores nas células hospedeiras e é essencial no processo de adesão. Na membrana o ergosterol é o principal esterol da bicamada lipídica da membrana, essencial para fornecer integridade e funcionalidade; sua síntese é regulada por vários genes (ERG1 e ERG7, ERG24, ERG25, ERG26, ERG27, ERG6, ERG2, ERG3, ERG5, ERG4); no entanto, o gene ERG11 desempenha um papel representativo na codificação de lanosterol 14-alfa-desmetilase, uma enzima da superfamília do citocromo P450 (CYP) composta por 528

resíduos de aminoácidos que são encontrados na membrana celular e tem um papel inicial na biossíntese do colesterol que consiste na desmetilação do lanosterol para formar o ergosterol.^[20]

Falhas no tratamento antifúngico podem estar relacionadas ao hospedeiro, mas também pode estar associado ao fungo. Na última década, os papéis fundamentais dos fatores de transcrição e da plasticidade do genoma do agente patogênico têm sido destacados como as responsáveis pelos processos de resistência antifúngica^[20].

6. CONCLUSÃO

Os mecanismos de resistência das *Candidas* aos antifúngicos são variados e podem envolver alterações genéticas nas células fúngicas, bem como mudanças no ambiente em que os fungos se desenvolvem. A resistência aos antifúngicos pode ser intrínseca, ou seja, inerente à espécie fúngica, ou adquirida, resultante da exposição repetida aos antifúngicos.

A *Candida albicans* é a espécie mais comum associada a infecções fúngicas em humanos e também é uma das mais estudadas em relação à resistência aos antifúngicos. A resistência aos azóis, uma das classes mais comumente usadas no tratamento, pode ocorrer devido a mutações em genes que codificam proteínas da membrana celular, resultando em uma diminuição na entrada do antifúngico na célula fúngica. Além disso, o uso indiscriminado de antifúngicos é um problema sério que pode ter consequências graves para a saúde humana.

A prescrição de antifúngicos deve ser baseada em um diagnóstico preciso e em uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios para o paciente. O uso excessivo e inadequado de antifúngicos pode levar ao desenvolvimento de resistência fúngica, perturbação da microbiota normal do corpo e disseminação de cepas fúngicas resistentes em ambientes hospitalares e em populações de alto risco para infecções fúngicas, como pacientes imunocomprometidos. Isso pode levar a surtos de infecções fúngicas difíceis de tratar, o que pode ser fatal para pacientes vulneráveis.

A resistência aos antifúngicos em *Candida* é um problema crescente que exige a pesquisa de novos antifúngicos e o desenvolvimento de estratégias para prevenir a disseminação de cepas resistentes. É importante que a resistência aos antifúngicos seja monitorada regularmente em ambientes hospitalares e em populações de alto risco para infecções fúngicas.

REFERÊNCIAS

1. **Treatment and Management of Infections and Colonization | Candida auris | Fungal Diseases | CDC.** Disponível em: <<https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-treatment.html>>.
2. RODRIGUES, M. T. et al. Associação entre cultura de secreção vaginal, características sociodemográficas e manifestações clínicas de pacientes com diagnóstico de candidíase vulvovaginal. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 35, p. 554–561, 1 dez. 2013.
3. RODRIGUES, Dênis Daniel et al. Avaliação da frequência de espécies de candida isoladas em secreções vaginais e do perfil de susceptibilidade a antifúngicos. **REVISTA CIENTÍFICA DA FAMINAS**, v. 15, n. 2, 2020.
4. ARAUJO, I. M.; LOPES, L. P.; CRUZ, C. M. Caracterização sistemática da resposta imune à infecção por Candida. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 2, p. 3788–3803, 2020.
5. PRISTOV, K. E.; GHANNOUM, M. A. Resistance of Candida to azoles and echinocandins worldwide. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 25, n. 7, p. 792–798, jul. 2019.
6. **Brazilian Journal of Clinical Analyses.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2017/11/RBAC-vol-49-3-2017-revista-completa-corigida.pdf#page=18>>.
7. HELENA, M.; FIGUEIREDO, G.; CARVALHO, D. **FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS DOUTORADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS INFECCIOSAS CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS ASSOCIADAS À VIRULÊNCIA E AO PERFIL DE SUSCETIBILIDADE AOS ANTIFÚNGICOS EM ISOLADOS CLÍNICOS DO COMPLEXO Candida glabrata.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/27065/2/maria_carvalho_ini_dout_2017.pdf>. Acesso em: 7 maio. 2023.
8. SILVA, A. C. N. et al. Susceptibility testing of Candida albicans by disk diffusion method: A comparison of the culture media used. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 48, n. 4, 2016.
9. BIANCHI, C. M. P. DE C. et al. FACTORS RELATED TO ORAL CANDIDIASIS IN ELDERLY USERS AND NON-USERS OF REMOVABLE DENTAL PROSTHESES. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 58, 22 mar. 2016.

10. KARUNASAGAR, I. et al. Prevalence of *Candida* spp. among healthy denture and nondenture wearers with respect to hygiene and age. **The Journal of Indian Prosthodontic Society**, v. 15, n. 1, p. 29, 2015.
11. FREIRE, J. C. P. et al. Candidíase oral em usuários de próteses dentárias removíveis: fatores associados. **ARCHIVES OF HEALTH INVESTIGATION**, v. 6, n. 4, 1 maio 2017.
12. HELLSTEIN, J. W.; MAREK, C. L. Candidiasis: Red and White Manifestations in the Oral Cavity. **Head and Neck Pathology**, v. 13, n. 1, p. 25–32, 29 jan. 2019.
13. COUTO, Evanice Maria Pereira; CARLOS, Daniela; MACHADO, Eleuza Rodrigues. Candidíase em neonatos: uma revisão epidemiológica. **Ensaios e Ciência C Biológicas Agrárias e da Saúde**, v. 15, n. 4, 2011.
14. SOARES, Dagmar Mercado et al. Candidíase vulvovaginal: uma revisão de literatura com abordagem para *Candida albicans*. **Braz J. Surg and Clin Res–BJSCR**, v. 25, n. 1, p. 28-34, 2018.
15. SILVA DUARTE, S. M.; FARIA, F. V.; MARTINS, M. DE O. Métodos diagnósticos para a caracterização de candidíase e papilomavírus humano. **Brazilian Journal of Development**, v. 5, n. 10, p. 18083–18091, 2019.
16. DANTAS LEAL, M. R. et al. TRATAMENTO DA CANDIDÍASE VULVOVAGINAL E NOVAS PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS: UMA REVISÃO NARRATIVA. **Revista Pesquisa em Fisioterapia**, v. 6, n. 4, 25 nov. 2016.
17. CRUZ, G. S. et al. Candidíase vulvovaginal na Atenção Primária à Saúde. **Revista Enfermagem Atual In Derme**, v. 94, n. 32, p. e–020074, 9 dez. 2020.
18. LIMA, A. P. W.; BERNARDO, K. M. R. Ocorrência de candidíase no exame citológico de pacientes do hospital geral de Curitiba. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 8, n. 4, p. 197–206, 2015.
19. NINA, C. et al. ESTUDO COMPARATIVO ENTRE TERAPIA ORAL E LOCAL NO TRATAMENTO DE CORRIMENTOS VAGINAIS: CANDIDÍASE, TRICOMONÍASE E VAGINOSE BACTERIANA COMPARATIVE STUDY BETWEEN ORAL AND TOPIC THERAPY OF VAGINAL DISCHARGE CAUSED BY CANDIDIASIS, TRICOMONIASIS AND BACTERIAN VAGINOSIS. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research -BJSCR BJSCR**, v. 15, n. 1, p. 2317–4404, 2016.
20. CÁRDENAS PARRA, L. Y.; PEREZ CÁRDENAS, J. E. Mecanismos de resistencia a fluconazol expresados por *Candida glabrata*: una situación para considerar en la terapéutica. **Investigación en Enfermería: Imagen y Desarrollo**, v. 22, 4 maio 2020.
21. MULINARI PALUDO, R.; MARIN, D. RELAÇÃO ENTRE CANDIDÍASE DE REPETIÇÃO, DISBIOSE INTESTINAL E SUPLEMENTAÇÃO COM

- PROBIÓTICOS: UMA REVISÃO. **Revista Destaques Acadêmicos**, v. 10, n. 3, 6 nov. 2018.
22. BALDIM, Isabela Mendes et al. Teste de sensibilidade ao quefir de cepas de *Candida sp.* isoladas de vulvovaginites. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 3, 2012.
23. FAJARDO, Anabela Cristina da Silva. **Caracterização do microbioma humano**. 2015. Tese de Doutorado.
24. LEPPÄLUOTO, P. A. Bacterial vaginosis: what is physiological in vaginal bacteriology? An update and opinion. **Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica**, v. 90, n. 12, p. 1302–1306, 17 out. 2011.
25. DALAZEN, D. et al. Comparação do perfil de suscetibilidade entre isolados clínicos de *Candida spp.* orais e vulvovaginais no Sul do Brasil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 47, n. 1, p. 33–38, fev. 2011.
26. BARBOSA, M. B.; FARIA, M. G. I. PRODUTOS NATURAIS COMO NOVA ALTERNATIVA TERAPÊUTICA PARA O TRATAMENTO DE CANDIDÍASE BUCAL. **Uningá Review**, v. 20, n. 1, 10 out. 2014.
27. MARIO, D. A. N. et al. The activity of echinocandins, amphotericin B and voriconazole against fluconazole-susceptible and fluconazole-resistant Brazilian *Candida glabrata* isolates. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 107, n. 3, p. 433–436, maio 2012.
28. FERNANDES, Tânia; SILVA, Sónia; HENRIQUES, Mariana. *Candida tropicalis* biofilm's matrix—involvement on its resistance to amphotericin B. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, v. 83, n. 2, p. 165-169, 2015.
29. TOUIL, Hidaya FZ et al. Optimum inhibition of amphotericin-B-resistant *Candida albicans* strain in single-and mixed-species biofilms by *Candida* and non-*Candida* terpenoids. **Biomolecules**, v. 10, n. 2, p. 342, 2020.
30. VINCENT, B. M. et al. Fitness Trade-offs Restrict the Evolution of Resistance to Amphotericin B. **PLoS Biology**, v. 11, n. 10, p. e1001692, 29 out. 2013.
31. **EUCAST: EUCAST**. Disponível em: <<https://www.eucast.org/>>.
32. NAVES, Plínio Lázaro Faleiro et al. Novas abordagens sobre os fatores de virulência de *Candida albicans*. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 12, n. 2, p. 229-233, 2013.
33. RAIANY, K.; DA COSTA, A.; ANGELMA, G. **CANDIDA albicans: UMA REVISÃO DE LITERATURA**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <http://www.faculdadealfredonasser.edu.br/files/Pesquisar_5/21-11-2016-21.30.45.pdf>.
34. SOBEL, Jack D. Recurrent vulvovaginal candidiasis. **American journal of**

- obstetrics and gynecology**, v. 214, n. 1, p. 15-21, 2016.
35. LOURENCETTI, N. M. S. “Investigação de XenomiRs e RNAs de *Candida tropicalis*: alvos inovadores para descontaminação na produção de bioetanol”. **repositorio.unesp.br**, 4 maio 2018.
36. TÓTH, Renáta et al. *Candida* parapsilosis: from genes to the bedside. **Clinical microbiology reviews**, v. 32, n. 2, p. e00111-18, 2019.
37. JAMIU, A. T. et al. Update on *Candida krusei*, a potential multidrug-resistant pathogen. **Medical Mycology**, 13 maio 2020.
38. MOREIRA, Maria Inês de Macedo Carrilho Gonçalves. **Azóis: farmacologia e interações medicamentosas**. 2010. Trabalho de Conclusão de Curso. [sn].
39. ARENDRUP, M. et al. **Método para determinação de concentração inibitória mínima em caldo dos agentes antifúngicos para leveduras Autores**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://brcast.org.br/wp-content/uploads/2022/06/TSA-leveduras-E.Def-7.3.1.pdf>>. Acesso em: 7 maio. 2023.
40. DO NASCIMENTO, Adriana Rocha. Infecção relacionada à assistência à saúde causada por leveduras do gênero *Candida*. 2011.
41. ROSSONI, Rodnei Dennis et al. *Lactobacillus paracasei* modulates the immune system of *Galleria mellonella* and protects against *Candida albicans* infection. **PLoS One**, v. 12, n. 3, p. e0173332, 2017.
42. PRAMANICK, Rinku et al. Vaginal microbiota of asymptomatic bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis: Are they different from normal microbiota?. **Microbial pathogenesis**, v. 134, p. 103599, 2019.
43. DA ROCHA, Wilma Raianny Vieira et al. Gênero *Candida*-Fatores de virulência, Epidemiologia, Candidíase e Mecanismos de resistência. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 4, p. e43910414283-e43910414283, 2021.
44. HIGASHI, Carolina Matias et al. Comparação do sistema de identificação automatizado Vitek 2 e PCR-ITS para caracterização das espécies dos isolados clínicos de *Candida* spp. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 36, n. 1Supl, p. 233-242, 2015.
45. DORIA, Anelise Cristina Osorio Cesar et al. Estudo comparativo de hemoculturas e cateteres positivos para leveduras do gênero *Candida* de origem hospitalar. **Revista Univap**, v. 21, n. 38, p. 46-55, 2016.