

Incidência de *C. albicans* e *C. parapsilosis* em hospitais e o mecanismo de resistência aos fármacos

Incidence of *C. albicans* and *C. parapsilosis* in hospitals and the drug resistance mechanism

DOI:10.34117/bjdv8n5-527

Recebimento dos originais: 21/03/2022

Aceitação para publicação: 29/04/2022

Janaina Gomes Dos Santos

Graduando em Farmácia pelo Centro Universitário Aparício Carvalho (FIMCA)

Instituição: Centro Universitário Aparício Carvalho (FIMCA)

Endereço: R. Antônio Violão, Tancredo Neves, 3374, Porto Velho – RO,
CEP:76829-510

E-mail: janainafarmasantos@gmail.com

Lucas da Silva Pacheco

Graduando em Farmácia pelo Centro Universitário Aparício Carvalho (FIMCA)

Instituição: Centro Universitário Aparício Carvalho (FIMCA)

Endereço: R. Eudoxia de Barros, 6776, Porto Velho - RO, CEP: 76824-086

E-mail: lucaspacheco.ifro@gmail.com

Neuza Biguinati de Barros

Doutora pelo Centro Universitário Aparício Carvalho (FIMCA)

Instituição: Centro Universitário Aparício Carvalho (FIMCA)

Endereço: R. das Araras, 241, Eldorado, Porto Velho - RO, CEP: 76811-678

E-mail: neuzabiguinati@gmail.com

Ester Rosalina da Silva Alves

Docente pelo Centro Universitário Aparício Carvalho (FIMCA)

Instituição: Centro Universitário Aparício Carvalho (FIMCA)

Endereço: R. das Araras, 241, Eldorado, Porto Velho - RO, CEP: 76811-678

RESUMO

Introdução: A incidência de infecções por *Candida* (*C.*) está aumentando mundialmente, colocando as espécies de *Candida* (*spp.*) como os patógenos oportunistas mais importantes entre as leveduras. O espectro da infecção causada por espécies de *Candida* é ampla, variando de infecções de mucosas genitourinárias a não genitais. São infecções disseminadas com risco de vida, incluindo endocardite, peritonite, candidemia e candidíase hepatoesplênica. *Candida albicans* continua a ser a principal causa de doença invasiva; no entanto, o número de infecções causadas por outras espécies de *Candida*, como *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* e *C. krusei*, aumentaram acentuadamente nas últimas três décadas. Atualmente, as equinocandinas são recomendadas como agentes antifúngicos de primeira linha para o tratamento de candidíase sistêmica, embora os triazóis, especialmente o fluconazol, sejam comumente utilizados quando a espécie infectante é sensível a esses agentes. Objetivos: Analisar e descrever as leveduras de espécies de *Candidas* predominantes em hospitais e o seu mecanismo de resistência aos

fármacos. Metodologia: Consiste em revisões bibliográficas, de enredo sistemático. Conclusão: Até o momento, a gama de medicamentos antifúngicos aplicáveis é limitada. Por isso, é fundamental compreender os possíveis mecanismos de desenvolvimento de resistência antifúngica e seu efeito sobre virulência, a fim de otimizar as estratégias de tratamento antifúngico no ambiente clínico.

Palavras-chave: antifúngicos, resistência, cândida, hospitais.

ABSTRACT

Introduction: The incidence of *Candida* (C.) infections is widely reported, classifying *Candida* species (spp.) as the most important opportunistic pathogens among yeasts. Broad infection infections, by broad species of genitourinary and non-genital mucosal infections, are disseminated infections with a risk of genitourinary mucosal infection, and candidiasis, including hepatoplenic, and candidiasis. *Candida albicans* remains the leading cause of invasive disease; however, the number of important pieces by other *Candida* species, such as *C. glabrata*, *C. tropicalis* and *C. glabrata*, *Tropicalist* and *C.* Currently, echinocandins are recommended as first-line antifungal agents for the treatment of systemic candidiasis, although triazoles, especially fluconazole, are commonly used as an infecting species and are sensitive to these agents. **Objectives:** To analyze and describe the predominant *Candida* species yeasts in hospitals and their drug resistance mechanism. **Methodology:** Consists of bibliographies, with a systematic plot. **Conclusion:** To date, the number of antifungal drugs implemented is limited. Therefore, it is critical to understand the possible developments of antifungal resistance and its effect on ulence, in order to optimize antifungal treatment strategies in the clinical setting.

Keywords: antifungals, resistance, candida, hospitals.

1 INTRODUÇÃO

As infecções causadas pelos fungos leveduriforme cândida (C.) estão aumentando de forma acentuada em todo o mundo, classificando as espécies de cândida (spp.) como os patógenos oportunistas mais importantes entre as leveduras. Por isso as infecções fúngicas são cada vez mais reconhecidas como uma ameaça mundial à saúde humana. Cerca de 1,7 bilhão de pessoas em todo o mundo sofrem com algum tipo de infecção ocasionada por um fungo, a maioria das quais são de caráter superficial, principalmente em áreas do corpo como a pele e mucosas. As espécies de cândidas acabam sendo a causa predominante de infecções fúngicas nosocomiais e a quarta causa principal de todas as infecções adquiridas em hospitais. Anualmente, ocorrem aproximadamente 400.000 infecções na corrente sanguínea causadas por espécies de cândida em todo o mundo, com taxas de mortalidade superiores a 40% (DU et al., 2020; FU et al., 2020; VILA et al., 2020).

Dentro deste contexto, a *Candida albicans* (*C. albicans*) é o patógeno conhecido mais comum de infecções invasivas em pacientes adultos não neutropênicos em unidades de terapia intensiva (UTIs), causando cerca de 70% das candidemia. Desse modo, considera-se que vem aumentando o tempo de permanência na UTI ou no hospital, com uma taxa de mortalidade variando de 35% a 50% (CLEVELAND, et al., 2012). A Candidemia é definida como o isolamento de *Candida spp.* em pelo menos uma hemocultura com pacientes com sinais e sintomas clínicos de infecção. Dessa maneira, tem sido relatado pelos órgãos responsáveis pela epidemiologia fúngica nos últimos anos que tem havido um aumento gradual na incidência de candidemia causada por outros tipos de fungos, não somente da espécie *C. albicans*, mas especialmente por *Candida parapsilosis*, micro-organismo este que está sendo relatado nas literaturas como o segundo fungo mais comumente isolado de hemoculturas, superando inclusive *C. albicans* e tornando-se os patógenos mais importantes em casos de candidemia (SOKOLONSKI, et al., 2021).

O espectro de infecção causada por espécies de cândida (ao se tornar um patógeno) é amplo, variando de infecções superficiais ou locais das mucosas (geniturinárias e não genitais) a infecções disseminadas com risco de vida, incluindo endocardite, peritonite, candidemia, candidíase sistêmica e hepatoesplênica. Dessa maneira, as infecções relacionadas a cândidas podem se tornar perigosas para a vida de pessoas que possuem imunidade severamente fraca, incluindo pessoas que sofrem de síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), pacientes submetidos a tratamento de câncer por quimioterapia e radioterapia, pacientes internados para cirurgias de grande porte e transplantes de órgãos em unidade de terapia intensiva (UTI). As infecções hospitalares por espécies de cândidas vêm aumentando desde a década de 1980, levando a altas taxas de morbidade e mortalidade (TASNEEM, et al., 2017).

O tratamento padrão para candidíase, por muitos anos, tem sido com o uso de anfotericina B, um agente polienos fungicida que possuem muitos efeitos adversos, entre eles o de ser altamente nefrotóxica e o alto custo de sua formulação lipídica limitam seu uso. Também temos antifúngicos tais como os azólicos (fluconazol, voriconazol e itraconazol) com diferentes espectros de atividades, com baixa toxicidade e alta eficiência e que estão sendo usados como terapia inicial para infecções por cândida. No entanto, o surgimento de resistência a drogas antifúngicas entre espécies de cândida *albicans* e não *albicans* tem aumentado, resultando assim na falha do tratamento, representando um sério desafio para o manejo eficaz da candidíase (SADEGHI, et al., 2018).

O processo de resistência adquirido por esta espécie é bem parecido com o surgimento de bactérias resistentes a antibacterianos, uma vez que em sua maioria, os antifúngicos se mostram bastante eficientes, porém, algumas leveduras conseguem sobreviver através de mutações. Ao reproduzirem-se nas gerações seguintes, a nova população herda os genes que tornaram os antepassados resistentes. Dessa forma, a espécie se torna cada vez menos vulnerável de se combater. Através de estudos, constatou-se que mais de 90% das infecções causadas pela *C. auris* são resistentes no mínimo a um medicamento, enquanto cerca de 30% são resistentes a dois ou mais fármacos existentes (ELDESOUKY et al., 2020; FU et al., 2020).

Isso é causado pelo aumento da resistência antimicrobiana e pelo número restrito de medicamentos antifúngicos, que retêm muitos efeitos colaterais. Espécies de cândidas são os principais patógenos fúngicos humanos que causam infecções de mucosas e tecidos profundos. Evidências recentes sugerem que a maioria das infecções produzidas por esse patógeno está associada ao crescimento de biofilme. Os biofilmes são comunidades biológicas com alto grau de organização, nas quais os microrganismos formam comunidades estruturadas, coordenadas e funcionais (SARDI, et al., 2012).

2 METODOLOGIA

Este estudo é uma revisão bibliográfica. Nele, foi utilizado de uma vasta busca por pesquisas científicas nas bases de dados: SciELO (Scientific Electronic Library Online), Google Acadêmico (Academic Google) e PubMed (National Library of Medicine). Nessas bases foram utilizados os seguintes descritores: leveduras oportunistas “opportunistic yeast”, resistência “resistance”, antifúngicos “antifungals”, Cândida “Candida”, sendo combinados pelo operador booleano “AND”, com o objetivo de refinar a busca dos estudos.

Para seleção dos artigos, estabeleceu-se aqueles datados entre janeiro de 2020 até fevereiro de 2022, dentro dos idiomas português e inglês, e que fossem de caráter exploratório, descritivo e experimental. Após a seleção das publicações a serem utilizadas, por meio da leitura de várias pesquisas pelos autores, buscou-se artigos que preenchessem os seguintes critérios de inclusão: apresentar os idiomas designados, estar dentro das datas selecionadas, estar presente nas bases de dados apresentadas e se enquadrar em pesquisas descritivas. Como caráter de exclusão, optou-se pelas publicações que não fossem obtidas por meio da opinião de especialistas.

Foram analisados os resumos dos artigos. Utilizamos como critério de inclusão os artigos publicados na íntegra, artigos na língua portuguesa e inglesa, artigos de procedência nacional e internacional, que foram publicados e indexados nas bases de dados no período entre 2019 a 2022, e que constam referências sobre o tema “INCIDÊNCIA DE *C. ALBICANS* E *C. PARAPSILOSIS* EM HOSPITAIS E O MECANISMO DE RESISTÊNCIA AOS FÁRMACOS”. Serão excluídos dessa proposta os artigos publicados que não estão relacionados ao tema em estudo, artigos sem resumo artigos anteriores ao ano de 2019.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 CARACTERÍSTICAS FÚNGICAS DOENÇAS E PATOGENIA

Os fungos têm uma longa e íntima conexão com a humanidade, principalmente no nível químico. Neste contexto, exibem metabólitos secundários que possui uma gama incrivelmente ampla de atividades biológicas. Alguns trouxeram benefícios para a sociedade, enquanto outros estão associados a problemas sérios, quase intratáveis. Essa dicotomia é indicativa da diversidade de produtos naturais que os fungos podem produzir (BILLS; GLOER, 2016).

Com relação aos problemas, as infecções fúngicas são cada vez mais reconhecidas como uma ameaça mundial à saúde humana. A incidência e prevalência de infecções fúngicas invasivas tem aumentado desde a década de 1980, especialmente na grande população de pacientes imunocomprometidos e/ou naqueles hospitalizados com doenças de base graves. As espécies de *Candida* pertencem à microbiota normal do organismo de um indivíduo, convivendo na mucosa da cavidade oral, trato gastrointestinal e vagina, e são responsáveis por várias manifestações clínicas, desde supercrescimento mucocutâneo até infecções da corrente sanguínea (ELDESOUKY et al., 2020).

O fungo da espécie *Candida albicans* é um constituinte onipresente e geralmente benigno do ecossistema microbiano humano. A *Candida albicans* é o patógeno fúngico mais importante de humanos, causando doenças em várias partes do corpo. Este micro-organismo é um fungo patogênico em humano e oportunista e está descrito vários estudos onde descreve a capacidade que este fungo tem em mudar da forma de levedura para hifa causando patogenicidade, seja durante infecções superficiais ou sistêmicas (DANHOF, et al., 2016)

C. albicans é um fungo dimórfico, que se apresenta sob formas leveduriformes (blastocônídios) no estado saprofítico, estando associado à colonização assintomática; ou

como formas filamentosas (pseudo-hifas e hifas verdadeiras), observadas em processos patogênicos. *Candida albicans* é um dos principais patógenos fúngicos humanos cuja capacidade de alternar entre diferentes estados morfológicos é associada à sua adaptabilidade e patogenicidade. Em particular, pode mudar de uma forma oval de levedura para uma forma de hifa filamentosa, que é característica de fungos filamentosos (ARKOWITZ; BASSILANA, 2019).

Conforme disposto no trabalho de pesquisa de Giolo e Svidzinski, a Candidemia é a infecção da corrente sanguínea causada por leveduras do gênero *Candida*. Ela pode causar a candidemia em indivíduos com sistema imunológico enfraquecido. Assim, este organismo pode causar infecções potencialmente fatais e é uma das causas mais comuns de infecções hospitalares. Deste modo, as espécies mais relatadas nas literaturas e comumente isoladas em amostras de sangue venoso de pacientes hospitalizados são *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* e *C. krusei*. Para que possa estabelecer o processo da candidemia, a levedura participa ativamente durante o processo da patogenia, expressando os mais diversos fatores de virulência. Estes processos fazem com que seja favorecida a patogênese da candidemia. Dentre esses fatores, destacam-se produção de enzimas extracelulares, dimorfismo, síntese de hemolisinas, capacidade de adesão e formação de biofilme (GIOLO; SVIDZINSKI, 2010). No entanto, as mudanças morfológicas são críticas para a virulência de uma variedade de patógenos de plantas e fungos humanos. *Candida albicans* é um dos principais patógenos fúngicos humanos cuja capacidade de alternar entre diferentes estados morfológicos está associada à sua adaptabilidade e patogenicidade.

Estes micro-organismos, dependendo do local onde se encontram, adquirem a capacidade de mudar de forma como em forma de hifas. As células de hifas de *C. albicans* são diferentes daquelas de outros tipos de fungos em relação à forma/diâmetro e taxa de extensão (10 a 100 vezes mais lentas com esse patógeno fúngico). Ainda a capacidade de alternar as formas está relacionado as múltiplas formas morfológicas, incluindo uma célula de levedura arredondada e uma célula de hifa alongada, que é uma característica chave de virulência nesta espécie, pois acredita-se que essa mudança reversível promova disseminação e invasão tecidual no hospedeiro (DANHOF, et al., 2016).

A *C. albicans* pode alterar ativamente o pH de seu ambiente e induzir sua mudança para a forma de hifa. A mudança no pH é causada pela liberação de amônia das células produzidas durante a quebra de aminoácidos. Este fenômeno pode produzir um impacto sem precedentes em um organismo humano e pode impactar substancialmente a fisiologia

do hospedeiro, ligando morfogênese, para adaptação de pH, no metabolismo de carbono e interações com células hospedeiras, todos os quais são críticos para a capacidade de *C. albicans* de causar doença (VYLKOV, et al., 2011).

A adesão e a formação de biofilme são fatores muito importantes para a permanência de *C. parapsilosis* em dispositivos que parecem favorecer a via predominante de infecção. A maioria dos pacientes com candidemia por *C. parapsilosis* relatados até o momento apresentava comorbidades subjacentes que exigiam o uso de cateteres intravenosos e nutrição parenteral total (TROFA; GÁCSEK; NOSANCHUK, 2008).

3.2 MECANISMO DE RESISTÊNCIAS FÚNGICAS EM DOENÇA E FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO

A *Candida albicans* pode se tornar resistente aos azólicos, aumentando o número de bombas de efluxo na célula. As bombas de efluxo são transportadores associados à membranas que atuam impedindo o acúmulo intracelular de fármaco, evitando assim níveis tóxicos que matariam a célula. Devido a essa superexpressão de bombas de efluxo, a resistência cruzada entre azóis é frequentemente observada em *C. albicans*, tanto *in vitro* quanto clinicamente. *C. albicans* também mostrou um alto grau de resistência cruzada às equinocandinas, ao contrário da resistência a azólicos, mutações nas posições de aminoácidos no gene FKS1 têm sido associadas à resistência à equinocandina. CIMs elevados, sensibilidade reduzida da b-(1,3) D-glucano sintase e resistência cruzada entre equinocandinas resultam dessas mutações no gene FKS1. O desenvolvimento de resistência de espécies de cândidas a drogas antifúngicas parece ser devido à plasticidade genômica do fungo. (PRISTOV; GHANNOUM, 2019).

C. albicans é um organismo comensal multimórfico e patógeno fúngico oportunista em humanos. Uma mudança morfológica entre leveduras unicelulares e formas de crescimento de hifas filamentosas multicelulares desempenham um papel vital na virulência de *C. albicans*. Essa transição é regulada em resposta a uma série de sinais ambientais que são encontrados em nichos de hospedeiros distintos. Muitos fatores de transcrição únicos contribuem para a rede reguladora da transcrição que integra essas pistas ambientais distintas e determina qual estado fenotípico será expresso. Esses reguladores de morfogênese de hifas têm sido extensivamente investigados e representam um foco de estudo cada vez mais importante, devido ao seu papel central no controle de um atributo chave de virulência de *C. albicans*. Além destes fatores, ainda a produção de

biofilme por *C. albicans* é importante para sua resistência, com vários estudos relatando uma resistência a drogas até 1000 vezes maior em células formadoras de biofilme em comparação com células que não possuem essa capacidade, em estudos *in vitro* (VILLA et al., 2020).

As taxas de resistência ao fluconazol em isolados de *C. parapsilosis* foram cinco vezes maiores do que em *C. albicans*. Quando se trata de resistência à equinocandina, *C. parapsilosis* tem uma resistência intrínseca única a essas drogas, com valores de MIC, de acordo com CLSI, para equinocandinas sendo naturalmente mais altas do que outras espécies comuns de candida (2 mg/L vs 0,25 mg/L para *C. parapsilosis* e *C. albicans*, respectivamente). Embora os pacientes com infecções sistêmicas respondam bem aos tratamentos com equinocandina, mesmo com os altos valores de CIM, a exposição repetida às equinocandinas é um fator de risco para o desenvolvimento de resistência por *C. parapsilosis*. O mecanismo de resistência à equinocandina em *C. parapsilosis* difere das alterações fenotípicas observadas em outras espécies de cândidas. A *C. parapsilosis* tem um polimorfismo natural no gene FKS1, levando à redução da suscetibilidade à equinocandina *in vitro* (PRISTOV; GHANNOUM, 2019).

Recentemente, houve um aumento nas infecções por cândida em todo o mundo. Um punhado de espécies do gênero cândida são patógenos oportunistas e são conhecidos por causar infecções em hospedeiros imunocomprometidos ou deficientes. Essas infecções podem ser superficiais, afetando a pele ou membrana mucosa, ou invasivas, que podem ser fatais. Azóis e equinocandinas são medicamentos antifúngicos usados globalmente para tratar infecções por Cândida. No entanto, a resistência a esses antifúngicos aumentou em muitas das espécies de Cândida, e os efeitos que isso tem no cenário clínico podem ser vistos (ARKOWITZ, 2019).

Tendo em vista que a resistência dos fungos também está relacionada a formação de biofilme e outras estratégias para produzir a resistência a medicamentos e ao sistema biológico do hospedeiro. Essas comunidades biológicas estão inseridas em uma matriz extracelular autocriada, os biofilmes que desempenham um papel importante na perpetuação dessas infecções principalmente no que diz respeito à sua capacidade de aderir a vários dispositivos médicos. Dessa forma a produção de biofilme também está associada a um alto nível de resistência antimicrobiana dos organismos associados. A capacidade das espécies de cândida de formar biofilmes resistentes a drogas é um fator importante em sua contribuição para a doença humana. Como na grande maioria dos biofilmes microbianos, as células sésseis dentro dos biofilmes de *C. albicans* são menos

suscetíveis a agentes antimicrobianos do que as células planctônicas (HASAN, et al., 2009).

Outra forma estratégica dos fungos para resistir aos ataques dos fármacos é a produção de metabólitos secundários, em que exibem uma gama incrivelmente ampla de atividades biológicas fúngicas. Alguns desses metabólitos trouxeram benefícios para a sociedade, enquanto outros estão associados a problemas sérios, quase intratáveis. Essa dicotomia é indicativa da diversidade de produtos naturais que os fungos podem produzir. Os metabólitos secundários são determinantes de doenças fúngicas de humanos, animais e plantas. Os metabólitos secundários exibem uma variação impressionante nas estruturas químicas e atividades biológicas, mas são suas vias biossintéticas que compartilham várias características-chave. Os genes que codificam etapas cooperativas de uma via biossintética tendem a estar localizados contiguamente no cromossomo em agrupamentos de genes co-regulados (BILLS, GLOER, 2016).

Quando se trata de resistência dos fungos aos fármacos pode ser observado que eles vivem em um mundo hostil e exposto a antifúngicos como como azóis e equinocandinas. As células fúngicas têm a capacidade de adquirir resistência antifúngica por meio de mutações aleatórias (teoria clássica do desenvolvimento resistente) ou instabilidade genômica induzida (especialmente em respostas ao estresse). O fator predisponente mais importante para a resistência adquirida é a exposição a agentes antifúngicos fungistática, especialmente em concentrações subterapêuticas (SHOR; PERLIN, 2015).

Além disso, os fungos também podem ser primariamente resistentes à ação de antifúngicos (resistência intrínseca), ou podem ser inicialmente suscetíveis, mas desenvolvem mecanismos secundários de resistência após exposição a antifúngicos e seleção de clones resistentes (resistência adquirida). Existem vários mecanismos de resistência que contribuem para a resistência intrínseca (formação de biofilme, impermeabilidade da parede celular) ou resistência adquirida (superexpressão do local alvo, alterações da via), ou para ambos (incompatibilidade alvo, sistemas de fluxo de drogas, resposta ao estresse (PERLIN; RAUTEMAA-RICHARDSON; ALASTRUEY-IZQUIERDO, 2017; REVIE, et al., 2018).

3.3 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

Na região da Ásia-Pacífico, a *Candida albicans* é a espécie de Cândida predominante que causa candidíase invasiva, candidemia na Austrália, Japão, Coreia,

Hong Kong, Malásia, Cingapura e Tailândia. Enquanto isso, a *C. tropicalis* é a Cândida mais frequentemente encontrada no Paquistão e na Índia. Isolados, invasões de *C. albicans*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* permanecem altamente suscetíveis ao fluconazol (>90% suscetíveis). Resistência ao fluconazol (6,8–15%), isolados com o fenótipo não selvagem para suscetibilidade ao itraconazol (3,9–10%) e voriconazol (5–17,8%) e resistência à equinocandina (2,1–2,2% em anidulafungina e 2,2% em micafungina) entre os isolados invasivos do complexo *C. glabrata* estão aumentando em prevalência. Além disso, nem todos os isolados de *C. tropicalis* demonstraram ser suscetíveis ao fluconazol (taxa não suscetível, 5,7–11,6% na China) ou voriconazol (taxa não suscetível, 5,7–9,6% na China) (WANG, XU; HSUEH, 2016).

Em uma pesquisa realizada por Medeiros et al., (2019), foi avaliado a epidemiologia e os fatores prognósticos da candidemia em um hospital terciário do Nordeste do Brasil, de janeiro de 2011 a dezembro de 2016. Os dados demográficos e clínicos dos pacientes foram obtidos retrospectivamente de prontuários e o perfil de suscetibilidade antifúngica foi realizado usando o método de microdiluição em caldo. Foram avaliados 68 episódios de candidemia. Os pesquisadores encontraram incidência média de 2,23 episódios/1.000 internações e mortalidade em 30 dias de 55,9%. As espécies mais prevalentes foram *Candida albicans* (35,3%), *Candida tropicalis* (27,4%), *Candida parapsilosis* (21,6%) e *Candida glabrata* (11,8%). Maiores taxas de mortalidade foram observadas nos casos de candidemia por *C. albicans* (61,1%) e *C. glabrata* (100%), principalmente quando comparados a *C. parapsilosis* (27,3%). A análise univariada revelou algumas variáveis que aumentaram significativamente a probabilidade de óbito: idade avançada ($P = 0,022$; odds ratio [OR] = 1,041), sepse grave ($P < 0,001$; OR = 8,571), choque séptico ($P = 0,035$; OR = 3,792), hipotensão ($P = 0,003$; OR = 9,120), neutrofilia ($P = 0,046$; OR = 3,080), trombocitopenia ($P = 0,002$; OR = 6,800), ventilação mecânica ($P = 0,009$; OR = 8,167) e maior número de cirurgias ($P = 0,037$; OR = 1,920). A análise multivariada mostrou que idade avançada ($P = 0,040$; OR = 1,055), sepse grave ($P = 0,009$; OR = 9,872) e hipotensão ($P = 0,031$; OR = 21,042) foram independentemente associadas a pior prognóstico. Não houve resistência à anfotericina B, micafungina ou itraconazol e uma baixa taxa de resistência ao fluconazol (5,1%). No entanto, 20,5% dos isolados de *Candida* foram sensíveis dose-dependente (SDD) ao fluconazol e 7,7% ao itraconazol.

As infecções causadas por *C. parapsilosis* são um problema significativo entre recém-nascidos, receptores de transplantes e pacientes que recebem nutrição parenteral.

A *Candida parapsilosis* também tem sido frequentemente isolada de mãos humanas; sugere-se que a colonização nas mãos dos profissionais de saúde leve à infecção. 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 levou à ocorrência de surtos nosocomiais e a uma alta taxa de mortalidade. Embora a *C. parapsilosis* tenha uma taxa de mortalidade menor (4%) em comparação com *C. albicans*, ocupa o segundo lugar na produção de biofilme entre as espécies de *Candida* (PRISTOV; GHANNOUM, 2019).

Infecções por *C. parapsilosis* aumentaram recentemente, tornando-se a segunda ou terceira principal causa de candidemia, depois de *C. albicans*, em alguns centros médicos europeus, asiáticos e latino-americanos. As infecções causadas por *C. parapsilosis* são um problema significativo entre recém-nascidos, receptores de transplantes e pacientes que recebem nutrição parenteral. *Candida parapsilosis* também tem sido frequentemente isolada de mãos humanas; sugere-se que a colonização nas mãos dos profissionais de saúde leve à infecção (POLKE; HUBE; JACOBSEN, 2015).

O programa CHIF-NET é uma rede nacional de vigilância multicêntrica estabelecida em julho de 2009 para fornecer informações atualizadas sobre a epidemiologia de infecções fúngicas invasivas na China. Entre os 814 isolados de leveduras invasores coletados durante o primeiro ano (agosto de 2009 a julho de 2010) do programa CHIF-NET, 90,5% eram espécies de *Candida*, 7,7% eram *Cryptococcus neoformans* e os 1,7% restantes pertenciam a outras espécies de leveduras. Entre os 737 isolados de espécies de *Candida*, *C. albicans* (38,2%) foi a espécie predominante, seguida por *C. parapsilosis* (23,3%), *C. tropicalis* (16,7%), complexo *C. glabrata* (12,4%), *C. krusei* (2,4%), *C. guilliermondii* (1,6%), *C. pelliculosa* (1,6%) e *C. lipolytica* (1,4%). Entre os 737 isolados de espécies invasoras de *Candida*, 92,3% foram isolados de pacientes internados (40% de UTI, 30,7% de enfermarias cirúrgicas e 18,2% de enfermarias médicas) e 7,7% foram isolados de ambulatórios ou departamentos de emergência. (WANG, XU; HSUEH, 2016).

As infecções causadas pelos fungos podem ser superficiais, afetando a pele ou membrana mucosa, ou ainda invasivas, que podem ser fatais. Azóis e equinocandinas são medicamentos antifúngicos usados globalmente para tratar infecções por cândidas. A prevalência de resistência varia em diferentes áreas do mundo e em diferentes centros, dependendo da quantidade de uso de antifúngicos, bem como dos tipos de pacientes tratados em diferentes centros, aqueles com doenças hematológicas e neoplasias, com

maior prevalência (SANGUINETTI; POSTERARO; LASS-FLORL, 2015). A *Cândida* spp formam a maior parte da microbiota do intestino que são frequentemente expostos a antifúngicos administrados aos pacientes como profilaxia ou como parte de uma terapia empírica ou direcionada a *C. glabrata*, assim como outras *cândida* spp, desenvolveram mecanismos para adquirir resistência aos azólicos e às equinocandinas. No entanto, a resistência a esses antifúngicos aumentou em muitas das espécies de *cândidas*, e os efeitos que isso tem no cenário clínico podem ser vistos (PRISTOV; GHANNOUM, 2019).

A *C. albicans* foi a espécie mais prevalente obtida a partir de hemoculturas, respondendo por 35,3% (18/51) dos episódios de candidemia, seguida por *C. tropicalis* (14/51; 27,4%), *C. parapsilosis* (11/51; 21,6%), *C. glabrata* (6/51; 11,8%) e outras espécies menos comuns (2/51; 3,9%), incluindo um episódio causado por *C. lusitaniae* (2%) e outro por *Kodamaea ohmeri* (2%) (MEDEIROS, et al., 2019).

4 CONCLUSÃO

A palavra *cândida*, na língua portuguesa, tem como significado à brancura ou coisa alva. Quanto aos fungos, o nome se vincula a aparência da colônia fúngica, de coloração clara, esbranquiçada. No entanto, um dos aspectos preocupantes das *cândidas* se apresenta quando é analisado o cenário principal de atuação da levedura e é possível perceber que os estudos conseguiram identificar uma capacidade de contágio alta apresentado por *cândidas*. Isto ocorre apesar da utilização de medidas de controle que não estão tendo a eficácia desejada para inibir a disseminação hematogênica ocorrente em ambientes hospitalares. Ao contrário, percebe-se que neste cenário, o poder de adaptação dessas espécies de fungos se apresenta de forma acelerada, em um breve espaço de tempo, devido ao seu arsenal de métodos e tipos adaptativos ao ambiente hostil, resultando em altas taxas de mortalidade. Além disso, compreender como esses e outros sinais ambientais modulam a morfogênese deve gerar novos insights valiosos sobre o controle do comensalismo *versus* patogenicidade das espécies de *cândidas*, cuja líder em incidência é a do tipo *albicans*. Além disso, o direcionamento da morfogênese das hifas deve ser considerado como uma alternativa ou complemento às terapias antifúngicas atuais usadas para controlar e tratar infecções por *C. albicans* resistentes a drogas. Contudo, também há, grande resistência a antifúngicos, sendo necessário a combinação de dois ou mais fármacos para o tratamento de candidemia. Diante do exposto, é importante ressaltar a necessidade de que exista uma discussão, acerca das normas técnicas vigentes que são aplicadas quanto às medidas adotadas diante de casos de

identificação de infecções geradas por esta espécie, para que o sistema de saúde esteja preparado para reagir de maneira adequada, pois os pacientes cirúrgicos representam a maioria dos casos de candidemia. Entre os pacientes com cirurgia recente, fatores de risco para distribuição de espécies, padrões de sensibilidade antifúngica de isolados de cândida causando candidemia e fatores de risco independentes para mortalidade devem ser avaliados e considerados para um melhor resultado no tratamento antifúngico tratamento.

REFERÊNCIAS

- Acta Méd. Port., v.33, n.10, p.680-684, 2020. doi: 10.20344/amp.12419.
- Arkowitz RA, Bassilana M. Recent advances in understanding *Candida albicans* hyphal growth. F1000Res. 2019 May 21;8:F1000 Faculty Rev-700. doi: 10.12688/f1000research.18546.1. PMID: 31131089; PMCID: PMC6530606.
- Bills GF, Gloer JB. Biologically Active Secondary Metabolites from the Fungi. Microbiol Spectr. 2016 Nov;4(6). doi: 10.1128/microbiolspec.FUNK-0009-2016. PMID: 27809954.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA nº 11 de 21 de dezembro de 2020*. Brasília: ANVISA, 2020.
- Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, Stein B, Hollick R, Lockhart SR, et al. Changes in incidence and antifungal drug resistance in candidemia: results from population-based laboratory surveillance in Atlanta and Baltimore, 2008-2011.
- Danhof HA, Vylkova S, Vesely EM, Ford AE, Gonzalez-Garay M, Lorenz MC. Robust Extracellular pH Modulation by *Candida albicans* during Growth in Carboxylic Acids. mBio. 2016 Nov 15;7(6):e01646-16. doi: 10.1128/mBio.01646-16. PMID: 27935835; PMCID: PMC5111404.
- Giolo, Muriel Padovani e Svidzinski, Terezinha Inez Estivalet Fisiopatogenia, epidemiologia e diagnóstico laboratorial da candidemia. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* [online]. 2010, v. 46, n. 3 [Acessado 6 Abril 2022], pp. 225-234. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1676-24442010000300009>>. Epub 16 Ago 2010. ISSN 1678-4774
- Hasan, F., Xess, I., Wang, X., Jain, N. & Fries, B. C. (2009). Biofilm formation in clinical *Candida* isolates and its association with virulence. *Microbes Infect* 11, 753–761.
- He Wang, Ying-Chun Xu. & Po-Ren Hsueh. (2016). Epidemiology of candidemia and antifungal susceptibility in invasive *Candida* species in the Asia-Pacific region. 10.2217/fmb-2016-0099 © 2016 Future Medicine Ltd
- Medeiros MAPd, Melo APVd, Bento AdO, Souza, LBFCd, Neto FdAB, Garcia JB-L, et al. (2019) Epidemiologia e fatores prognósticos da candidemia nosocomial no Nordeste do Brasil: Um estudo retrospectivo de seis anos. *PLoS ONE* 14(8): e0221033. doi.org/10.1371/journal.pone.0221033
- Perlin DS, Rautemaa-Richardson R, Alastruey-Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. *Lancet Infect Dis* 2017;17:e383e92.
- Pristov KE, Ghannoum MA. Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide. *Clin Microbiol Infect*. 2019 Jul;25(7):792-798. doi: 10.1016/j.cmi.2019.03.028. Epub 2019 Apr 6. PMID: 30965100.

Revie NM, Iyer KR, Robbins N, Cowen LE. Antifungal drug resistance: evolution, mechanisms and impact. *Curr Op Microbiol* 2018;45:70e6

Sadeghi G, Ebrahimi-Rad M, Mousavi SF, Shams-Ghahfarokhi M, Razzaghi-Abyaneh M. Emergence of non-*Candida albicans* species: Epidemiology, phylogeny and fluconazole susceptibility profile. *J Mycol Med.* 2018 Mar;28(1):51-58. doi: 10.1016/j.mycmed.2017.12.008. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29366545.

Sardi JCO, Scorzoni L, Bernardi T, Fusco-Almeida AM, Mendes Giannini MJS. *Candida* species: current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options. *J Med Microbiol.* 2013 Jan; 62(Pt 1):10-24. doi: 10.1099/jmm.0.045054-0. Epub 2012 Nov 22. PMID: 23180477.

Sanguinetti M, Posteraro B, Lass-Flörl C. Antifungal drug resistance among *Candida* species: mechanisms and clinical impact. *Mycoses* 2015;58:2e13.

Shor E, Perlin DS. Coping with stress and the emergence of multidrug resistance in fungi. *PLoS Pathogens* 2015;11:e1004668.

Villa S, Hamideh M, Weinstock A, Qasim MN, Hazbun TR, Sellam A, Hernday AD, Thangamani S. Transcriptional control of hyphal morphogenesis in *Candida albicans*. *FEMS Yeast Res.* 2020 Feb 1;20(1):foaa005. doi: 10.1093/femsyr/foaa005. PMID: 31981355; PMCID: PMC7000152.

Silva S, Negri M, Henriques M, Oliveira R, Williams DW, Azeredo J. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Microbiol Rev.* 2012;36:288-305.

Sokolonski AR, Fonseca MS, Machado BAS, Deegan KR, Araújo RPC, Umsza-Guez MA, Meyer R, Portela RW. Activity of antifungal drugs and Brazilian red and green propolis extracted with different methodologies against oral isolates of *Candida* spp. *BMC Complement Med Ther.* 2021 Nov 24;21(1):286. doi: 10.1186/s12906-021-03445-5. PMID: 34814913; PMCID: PMC8611924.

Polke M, Hube B, Jacobsen ID. *Candida* survival strategies. *Adv Appl Microbiol.* 2015;91:139-235. doi: 10.1016/bs.aambs.2014.12.002. Epub 2015 Feb 24. PMID: 25911234.

Tasneem U, Siddiqui MT, Faryal R, Shah AA. Prevalence and antifungal susceptibility of *Candida* species in a tertiary care hospital in Islamabad, Pakistan. *J Pak Med Assoc.* 2017 Jul;67(7):986-991. PMID: 28770873.

Trofa D, Gácsér A, Nosanchuk JD. *Candida parapsilosis*, an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21:606-25.

Vylkova S, Carman AJ, Danhof HA, Collette JR, Zhou H, Lorenz MC. The fungal pathogen *Candida albicans* autoinduces hyphal morphogenesis by raising extracellular pH. *mBio.* 2011 May 17;2(3):e00055-11. doi: 10.1128/mBio.00055-11. PMID: 21586647; PMCID: PMC3101780.