

CANDIDA sp, UMA BREVE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

CANDIDA sp, A BRIEF BIBLIOGRAPHIC REVIEW

Isadora Souza Ferraz de Melo¹, Elisa Chain de Assis², Milena Borgo Azevedo³, Thaina Steffani Souza Barbosa⁴,
Monica Maria de Almeida⁵

e25129

<https://doi.org/10.53612/recisatec.v2i5.129>

PUBLICADO: 05/2022

RESUMO

Estima-se que no Reino Fungi existam seis milhões de espécies distribuídas pelo mundo e, elas variam, desde espécies comestíveis até aquelas que podem afetar os seres humanos de diversas formas, causando doenças, as micoses. O gênero *Candida* possui uma gama em variedades de espécies de importância clínica e biológica. Diversas são as síndromes clínicas causadas por esse gênero, como a candidíase vulvovaginal, candidíase oral e a candidemia. A importância desses fungos na área biológica motivou esse estudo com o objetivo de analisar a produção científica sobre *Candida sp* e suas variáveis importantes. As leveduras de *Candida sp* são comensais ao humano, mas diante de um desequilíbrio da microbiota normal ou uma supressão do sistema imune essas leveduras aumentam em quantidade e podem levar a patologias clínicas, são as principais causadoras de infecções fúngicas, chegando a 90%. A partir do desequilíbrio nos mecanismos de defesa ou por fatores externos, ocasionando uma alteração da flora normal, algumas espécies, que são colonizadoras, podem levar à candidíase. Apresenta-se de várias formas, desde formas clínicas localizadas (mucocutânea e cutânea) à infecção disseminada (candidemia). Os antifúngicos usados para o tratamento podem ser fungicidas, causando lise dos microrganismos ou fungistáticos, inibindo o crescimento. É necessário maior conhecimento das espécies de *Candida* e suas variáveis clínicas.

PALAVRAS-CHAVE: *Candida*. Morfologia. Fatores de virulência. Manifestações clínicas. Tratamento.

ABSTRACT

It is estimated that in the Fungi Kingdom there are six million species distributed around the world and they vary from edible species those data affect human beings in different ways, causing diseases, the mycoses. The genus Candida has a range of species varieties of clinical and biological importance. There are several clinical syndromes caused by this genus, such as vulvo vaginal candidias, oral candidiasis and candidemia. The importance of these fungi in the biological world motivated this study with the scientific production on Candida spp and its important variables. Candida sp yeasts are commensals to humans, but in the face of an imbalance of the normal microbiota or a suppression of the immune system, these yeasts increase in quantity and can lead to clinical pathologies, being the main cause of fungal infections, reaching 90%. From the imbalance in defense mechanism sorby external factors causing an alteration in the normal flora, some species, which are colonizers, can lead to candidiasis. It presents itself in various forms, from localized clinical forms (mucocutaneous and cutaneous) to disseminated infection (candidemia). The antifungals used for treatment can be fungicides, causing lysis of the microorganisms or fungistatic s, inhibiting growth. It is essential to study Candida species and clinical variables.

KEYWORDS: *Candida*. Morphology. Virulence factors. Clinical manifestations. Treatment.

RESUMEN

Se estima que en el Reino Fungi existen seis millones de especies distribuidas por todo el mundo y varían desde especies comestibles hasta aquellas que pueden afectar a los humanos de diferentes formas, provocando enfermedades, micosis. El género Candida tiene una gama de especies de

¹ Discente do curso de Medicina da Universidade Vale do Rio Doce/UNIVALE.

² Discente do curso de Medicina da Universidade Vale do Rio Doce/UNIVALE.

³ Discente do curso de Medicina da Universidade Vale do Rio Doce/UNIVALE.

⁴ Discente do curso de Medicina da Universidade Vale do Rio Doce/UNIVALE.

⁵ Me. Docente do curso de Medicina da Universidade Vale do Rio Doce/UNIVALE.

RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA ISSN 2763-8405

CANDIDA sp, UMA BREVE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Isadora Souza Ferraz de Melo, Elisa Chain de Assis, Milena Borgo Azevedo,
Thaina Steffani Souza Barbosa, Monica Maria de Almeida

importancia clínica y biológica. Existen varios síndromes clínicos causados por este género, como la candidiasis vulvovaginal, la candidiasis oral y la candidemia. La importancia de estos hongos en el área biológica motivó este estudio con el objetivo de analizar la producción científica sobre Candida sp y sus variables importantes. Las levaduras de Candida sp son comensales para el ser humano, pero ante un desequilibrio de la microbiota normal o una supresión del sistema inmunitario estas levaduras aumentan en cantidad y pueden derivar en patologías clínicas, son la principal causa de infecciones fúngicas, llegando al 90%. Por el desequilibrio en los mecanismos de defensa o por factores externos que provocan una alteración en la flora normal, algunas especies, que son colonizadoras, pueden dar lugar a la candidiasis. Se presenta de diversas formas, desde formas clínicas localizadas (mucocutánea y cutánea) hasta infección diseminada (candidemia). Los antifúngicos utilizados para el tratamiento pueden ser fungicidas, que provocan la lisis de los microorganismos, o fungistáticos, que inhiben el crecimiento. Es necesario un mayor conocimiento de las especies de Candida y sus variables clínicas.

PALABRAS CLAVE: *Candida. Morfología. Factores de virulência. Manifestaciones clínicas. Tratamiento*

INTRODUÇÃO

Estima-se que no Reino *Fungi* existam seis milhões de espécies distribuídas pelo mundo e, elas variam, desde espécies comestíveis até aquelas que podem afetar os seres humanos de diversas formas, causando doenças, como as micoses. Estas doenças podem variar desde micoses superficiais atingindo cabelo, pele, unhas e ou superfícies mucosas, que geralmente são benignas, pois não são capazes de ativar uma resposta imunológica até causarem infecções sistêmicas graves, atingindo órgãos internos, progressivas e letais, que se não tratadas e diagnosticadas podem levar o indivíduo à morte (FIRACATIVE, 2020). Estes fungos podem ser patógenos primários ou oportunistas. As micoses sistêmicas oportunistas são aquelas causadas por fungos com baixo potencial patogênico que afeta, primariamente, hospedeiros imunocomprometidos (LAM, 2018). Estima-se que 70 a 90% das infecções fúngicas humanas sejam causadas por gêneros de *Candida*, destacando-se *Candida albicans* (FIRACATIVE, 2020; BARBOSA *et al.*, 2020). Além desta espécie, o gênero possui diversas outras de importância clínica e biológica tais como: *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *C. parapsilosis* e, *Candida guilliermondii* que podem causar diversas síndromes clínicas como a candidíase vulvovaginal, candidíase oral e a candidemia. Os antifúngicos azólicos são o tratamento de escolha para as infecções causadas por *Candida*, mas o desenvolvimento de tolerância e resistência deste microrganismo traz a necessidade de novos estudos quanto ao uso de outras drogas (LAM, 2018; SILVA *et al.*, 2016). Desta forma, o propósito desse trabalho foi realizar uma breve revisão da literatura sobre morfologia, fatores de virulência, epidemiologia e manifestações clínicas do gênero *Candida*.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma análise de dados secundários, por meio de uma revisão de literatura do tipo narrativa, uma vez que compõe uma análise da literatura publicada sobre o gênero *Candida* em suas diversas manifestações. Para constituir as buscas foram utilizados os seguintes bancos de dados: BVS Brasil (Biblioteca Virtual em Saúde), Scielo (*Scientific Eletronic*

RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA ISSN 2763-8405

CANDIDA sp, UMA BREVE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Isadora Souza Ferraz de Melo, Elisa Chain de Assis, Milena Borgo Azevedo,
Thaina Steffani Souza Barbosa, Monica Maria de Almeida

Library Online), Pubmed (*National Center for Biotechnology Information*), LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Medline. Foram utilizados os descritores *Candida*, *fatores de virulência*, *tratamento*, *manifestações clínicas*. Além dos termos correspondentes em inglês e espanhol. Utilizaram-se como critérios de inclusão trabalhos publicados em português, inglês e espanhol no período de 2014 a 2022 no formato de artigo, tese e dissertação. Foram excluídos deste estudo os artigos publicados fora da cronologia e linguagem utilizados como critério inclusivo. Com base nas buscas foram avaliados os resumos das publicações, e os estudos que se adequaram aos critérios inclusivos foram lidos na íntegra, seu conteúdo analisado e discutido para a elaboração do presente estudo.

MORFOLOGIA

As espécies que compõem o gênero *Candida* são leveduriformes, dimórficas e aeróbicas, se reproduzem assexuadamente por brotamento, formando colônias de coloração branca. Esse fungo faz parte da microbiota normal de diversas regiões do corpo, como cavidade oral, trato genitourinário e gastrointestinal (BARBOSA *et al.*, 2020; MAYA-RICO; CARDONA-CASTRO, 2018). As leveduras de *Candida sp* são comensais ao humano, mas diante de um desequilíbrio da microbiota normal ou uma supressão do sistema imune essas leveduras aumentam em quantidade e podem levar a patologias clínicas (SILVA *et al.*, 2016; CORTES *et al.*, 2020). Tal característica oportunista da *C. albicans* está associada ao polimorfismo celular, alternância morfológica entre formas de levedura e filamentosa, pelo fenômeno denominado *switching*, no qual células leveduriformes “brancas”, que ocorre quando as células estão em divisão por brotamento ou na formação de biofilmes, transformam-se em filamento “opaca” (ROCHA, 2021). Ambas encontradas durante infecções sistêmicas, a forma levedura consiste em um brotamento unicelular com formato redondo e bem definido presente na invasão das células do hospedeiro. Enquanto na forma filamentar, as hifas, são alongadas e estão associadas à invasão de tecido, utilizando para tanto de fatores tais como as adesinas Als3. (STYLIANOU, 2014). O polimorfismo pode ser desencadeado por estímulos, como temperatura corporal (37 °C), presença de soro, baixo nível de nitrogênio, presença de glicose, disponibilidade de aminoácidos, pH neutro e condições de microaerofilia, como CO₂ a 5% (POLKE, 2015).

FATORES DE VIRULÊNCIA E RESPOSTA IMUNE

A conversão da forma unicelular de levedura para o crescimento filamentoso é essencial para a virulência de *Candida albicans*. Essa morfogênese está sob múltiplos controles e rotas de transdução de sinal, dessa forma a transição da levedura para a hifa é um dos atributos de virulência que permite-a invadir tecidos. Aponta-se que a forma filamentosa surge quando suas defesas diminuem, tem vantagens na penetração no organismo, uma vez que a hifa é capaz secretar enzimas que podem degradar proteínas, lipídios e outros componentes celulares, facilitando a sua penetração. Enquanto, as leveduras predominam durante a colonização da mucosa em um hospedeiro saudável. Portanto, ambas as formas de crescimento podem desempenhar um papel importante na patogênese. As enzimas também podem ser propostas como determinantes de virulência em *Candida*, pois elas



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA

ISSN 2763-8405

CANDIDA sp, UMA BREVE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Isadora Souza Ferraz de Melo, Elisa Chain de Assis, Milena Borgo Azevedo,
Thaina Steffani Souza Barbosa, Monica Maria de Almeida

têm a habilidade de quebrar polímeros que fornecem nutrientes acessível para o crescimento de fungos, bem como para inativar as moléculas úteis na defesa do organismo. As principais enzimas extracelulares relacionadas à patogênese da *Candida* são as proteases, fosfolipases e lipases. (HUBE; NAGLIK, 2005). A capacidade de formação de biofilme é um primordial fator de virulência de *Candida albicans* o que auxilia o fungo no seu processo de adesão, colonização, crescimento e reprodução através de suas formas filamentosas (FIRACATIVE, 2020; BARBOSA *et al.*, 2020).

A individualidade do sistema imunológico do hospedeiro influencia na interação patógeno-hospedeiro, uma vez que as respostas imunes inatas desencadeadas nas diversas infecções por *C. albicans* são diferentes. Contudo, em todas, inicialmente, há uma interação entre receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) expressos na superfície das células imunes inatas e Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMPs) na superfície do fungo, na qual inicia-se a fagocitose por macrófagos, neutrófilos e células dendríticas (BOJANG, 2021). O sistema imune competente reconhece, através de células fagocíticas, os microrganismos fúngicos, induzindo a ativação do fator nuclear κB (NF- κB), gerando citocinas inflamatórias, como IL-6, IL-23, TNF α , IL-1 β e IL-17, promovendo assim a morte desses fungos (BARBOSA *et al.*, 2020; MAYA-RICO; CARDONA-CASTRO, 2018). Em relação à resposta imune e ao dimorfismo de *Candida*, nota-se que a capacidade de *Candida albicans* de alternar entre a forma de levedura saprofítica e forma filamentosa patogênica do fungo permite às células dendríticas, responsáveis pela imunidade inata, detectar de forma específica, eliciando respostas dependentes células T auxiliares, protetoras ou não protetoras. Frente ao fato de que as referidas células possuem diferentes tipos de receptores e contribuem para desencadear diferentes padrões de reatividade, observado localmente em resposta ao desafio por *Candida albicans* (ROMANI *et al.*, 2002).

EPIDEMIOLOGIA

Espécies de *Candida* são as principais causadoras de infecções fúngicas, chegando a 90%. *Candida albicans* mostra-se como o principal patógeno desse gênero, representando 40% de amostras clínicas (FIRACATIVE, 2020; BARBOSA *et al.*, 2020). Destaca-se a candidemia como uma importante infecção hospitalar, correspondendo a 10% do total de infecções (MAYA-RICO; CARDONA-CASTRO, 2018; LAZO *et al.*, 2018). Estudos mostram que nos Estados Unidos a septicemia tem como quarta causa o gênero *Candida* (CORTES *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2015).

Sabe-se que existem variações geográficas significativas no padrão etiológico de infecções invasivas por *Candida* spp as quais são documentadas em diferentes países. Pontua-se, por exemplo, que na América do Norte nota-se o predomínio de *C. glabrata* entre as espécies não *albicans*, já na América do Sul, observa-se predomínio de *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis* (LORTHOLARY *et al.*, 2014).

No Brasil, um estudo produzido por Colombo e colaboradores em seis hospitais terciários do Rio de Janeiro e São Paulo, com 145 episódios de candidemia, revelou algumas as espécies mais frequentemente isoladas, sendo elas: *C. albicans* (37%), *C. parapsilosis* (25%), *C. tropicalis* (24%), *C. rugosa* (5%) e *C. glabrata* (4%) (LORTHOLARY *et al.*, 2014). Tal levantamento confirmou, por

RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA ISSN 2763-8405

CANDIDA sp, UMA BREVE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Isadora Souza Ferraz de Melo, Elisa Chain de Assis, Milena Borgo Azevedo,
Thaina Steffani Souza Barbosa, Monica Maria de Almeida

exemplo, a relevância das infecções invasivas por *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* no nosso meio (LAMOTH *et al.*, 2018; REINHARDT *et al.*, 2020; ROBBINS *et al.*, 2016).

Portanto, as individualidades presentes nas espécies de *Candida*, no que tange o setor epidemiológico e terapêutico, revelam a importância de reconhecer as leveduras ao nível de espécie quando tais microrganismos estão associados a doenças sistêmicas. Essa conduta permite determinar a melhor abordagem terapêutica a ser instituída no paciente infectado. Além disso, essa etapa de identificação de leveduras é fundamental para monitorização das taxas de infecção hospitalar bem como para a prevenção de surtos de infecções por *Candida* frente ao reconhecimento prematuro.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As leveduras do gênero *Candida* promovem uma infecção conhecida como candidíase. A partir do desequilíbrio nos mecanismos de defesa ou por fatores externos ocasionando uma alteração da flora normal, algumas espécies, que são colonizadoras, podem levar à essa infecção. A candidíase apresenta-se como a infecção oportunista mais comum (SILVA *et al.*, 2016; CORTES *et al.*, 2020). Essa infecção pode se manifestar de várias formas clínicas, desde as localizadas (mucocutânea e cutânea) até à infecção disseminada (candidemia). As infecções localizadas, especialmente a mucocutânea, são as mais comuns das formas de apresentação da candidíase, em especial a candidíase vulvovaginal, infecção que afeta 75% das mulheres em pelo menos um episódio durante a vida (LAZO *et al.*, 2018; CAMPINHO *et al.*, 2019). Apresenta-se como uma inflamação da mucosa vaginal e vulvar, causando dor, prurido, irritação, hiperemia e corrimento esbranquiçado e pode apresentar recorrência em até 8% dos casos, com mais de três episódios por ano (SILVA *et al.*, 2015; WILLEMS *et al.*, 2020; FARHAN *et al.*, 2019). Diversos fatores de risco contribuem para infecção vaginal como, gravidez, níveis elevados de estrogênio (como na gravidez), uso de drogas como antibiótico, corticosteroide ou contraceptivos orais e diabetes não controlada. A vulvovaginite, ao contrário da candidíase oral, pode ocorrer em pacientes aparentemente indivíduos saudáveis (FARHAN *et al.*, 2019)

Outra apresentação da candidíase mucocutânea é a forma oral, comum em idosos que fazem uso de próteses dentárias, suas manifestações agudas podem ser pseudomembranosas e eritematosas brancas de difícil remoção na mucosa oral, língua e os palatos duro e mole, associada a perda do paladar e queilite angular e as crônicas apresentam lesões como a hiperplasia crônica, estomatite protética e a glossite (CAMPINHO *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2019). A infecção por *Candida* com localização cutânea ocorre especialmente em dobras do corpo, como espaços interdigitais, virilha, dobras de tecido abdominal e também nas unhas, resultando na onicomicose e paroníquia. Em neonatos podem apresentar dermatite das fraldas e, em adultos, podem se estender ao esôfago, causando esofagite que se apresenta com odinofagia ou à laringe, causando rouquidão. As formas mucocutâneas e cutâneas são causadas em sua maioria por *Candida albicans*.

O tipo de infecção mais grave e preocupante causadas por fungos desse gênero é a candidemia, sendo conceitualmente a hemocultura periférica positiva para *Candida sp.* em pacientes

RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA ISSN 2763-8405

CANDIDA sp, UMA BREVE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Isadora Souza Ferraz de Melo, Elisa Chain de Assis, Milena Borgo Azevedo,
Thaina Steffani Souza Barbosa, Monica Maria de Almeida

cl clinicamente compatíveis (MAYA-RICO; CARDONA-CASTRO, 2018; LAZO *et al.*, 2018). A fonte do fungo pode ser endógena ou exógena, tendo como principal a endógeno, especialmente por translocação de espécies do trato gastrointestinal. As espécies causadoras dessa infecção variam geograficamente, estudos no Rio de Janeiro e São Paulo (Brasil) observaram o predomínio de *C. albicans*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* nessas capitais. Essa forma clínica apresenta-se comumente em pacientes de estado geral grave, principalmente em pacientes em cuidados de terapia intensiva. O desenvolvimento da medicina intensiva, aliado ao desenvolvimento dos fármacos vasomotores, anestésicos, sedativos e procedimento invasivos fizeram com que aumentasse o número de pacientes em cuidados especiais intensivos, junto a isso observou-se um aumento de 50% na incidência de candidemia no mundo todo (LORTHOLARY *et al.*, 2014; LAMOTH *et al.*, 2018). Alguns fatores de risco em pacientes de cuidados de terapia intensiva são bastantes estudados, como a nutrição parenteral total, cateter venoso central, choque séptico, insuficiência renal ou substituição renal e a exposição prévia a antibióticos (POISSY *et al.*, 2020; BLUMBERG *et al.*, 2001; LEON *et al.*, 2009). O uso de dispositivos, como cateter venoso central e sonda para nutrição parenteral aumenta consideravelmente o risco para candidemia, a confirmação dessa infecção se dá pelo isolamento microbiológico de espécie de *Candida* em cultura, com contagem maior ou igual a 15 unidades formadoras de colônia na técnica Maki ou maior ou igual a 10 unidades com a técnica Brun-Buisson (DIAZ *et al.*, 2020). Uma variável importante associada ao uso de dispositivos é a formação de biofilme, matriz extracelular produzida diante de circunstâncias como corpos estranhos, isso dificulta o tratamento, devido ao espectro menor de antimicrobianos que possuem atividade contra o biofilme (TAGLIAFERRI; MENICHETTI, 2015). Outra variável importante são os procedimentos abdominais, como cirurgias e as doenças do trato gastrointestinal, diante desses casos espécies de *Candida* que são comensais na microbiota intestinal, sem se tornarem oportunistas. Pacientes imunocomprometidos ou que possuem uma barreira epitelial ineficaz possuem o risco de translocação de espécies de *Candida* através da barreira epitelial para a corrente sanguínea (KUMAMOTO *et al.*, 2020). O espectro clínico mais comum na candidemia é a presença de febre sem resposta ao uso de antibióticos em pacientes de risco, como os neutropênicos (WILLEMS *et al.*, 2020; HANI *et al.*, 2015). Podem ocorrer outros sintomas a depender da disseminação da infecção para outros órgãos, como rins, fígado e osso, podendo evoluir para falência desses órgãos (SILVA *et al.*, 2016; CORTES *et al.*, 2020).

DIAGNÓSTICO

Na maioria das apresentações clínicas da infecção por *Candida sp* a abordagem clínica e exame físico são suficientes para o diagnóstico adequado. Mas quando há dúvida diagnóstica ou em casos de maior complexidade, renuncia-se a alguns exames. O exame microscópico direto, a partir de raspado da lesão ou *swabbing* em lâmina, adicionada a hidróxido de potássio da 10% permite a visualização das pseudo hifas de *Candida sp*. O método por cultura em *Sabouraud* dextrose, meio de ágar, de material de esfregaço da área infectada, permite o estudo das colônias, características morfológicas, fisiológicas e bioquímicas, mas demanda dias para o crescimento (SILVA *et al.*, 2019;



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA

ISSN 2763-8405

CANDIDA sp, UMA BREVE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Isadora Souza Ferraz de Melo, Elisa Chain de Assis, Milena Borgo Azevedo,
Thaina Steffani Souza Barbosa, Monica Maria de Almeida

HANI *et al.*, 2015). A hemocultura é de fundamental importância quanto a candidemia, mas possui sensibilidade baixa (média 40%) e requer um período mínimo de 24 a 48 horas para o resultado (SILVA *et al.*, 2016; CORTES *et al.*, 2020). O diagnóstico tardio da candidemia está associado a alta mortalidade (WILLEMS *et al.*, 2020; LORTHOLARY *et al.*, 2014). O teste molecular de reação de cadeia de polimerase apresenta alta sensibilidade (87%) e especificidade (100%), mas o tempo para o resultado é de 1 a 5 dias (MAYA-RICO; CARDONA-CASTRO, 2018; LAZO *et al.*, 2018). Alguns métodos sorológicos são citados para o diagnóstico, imunodifusão em gel de ágar (IDGA), contraímunoelctroforese (CIE), aglutinação de células inteiras (AGGL), aglutinação de látex (LAT), anticorpo fluorescente indireto e fixação do complemento (SILVA *et al.*, 2019; HANI *et al.*, 2015). Quando se trata de candidemia, o diagnóstico correto e adequado, com a identificação da espécie, é fundamental para um tratamento precoce e eficaz.

TRATAMENTO

O tratamento para a candidíase baseia-se em sua localização anatômica, estado clínico do paciente, espécies e a suscetibilidade dessas ao antifúngico. Os antifúngicos podem ser fungistáticos, inibindo o crescimento ou fungicidas, causando lise dos microrganismos que atuam no ergosterol, o principal esterol presente no plasma e nas membranas mitocondriais dos fungos. Vale ressaltar que, no mamífero o principal esterol é o colesterol, essa diferença é o alvo para a síntese de drogas antifúngicas (BHATTACHARYAS *et al.*, 2018).

Os mais usados são os azóis, derivados do imidazol, que atuam na biossíntese de ergosterol nas membranas fúngicas, são medicamentos bem tolerados (LORTHOLARY *et al.*, 2014; LOPEZ-AVILA *et al.*, 2016). Outros antifúngicos usados são os de polienos, exemplo da nistatina e anfotericina B, que alteram a permeabilidade da membrana fúngica, promovendo perda de íons através de poros (SILVA *et al.*, 2019; LAMOTH *et al.*, 2018; HANI *et al.*, 2015; REINHARDT *et al.*, 2020). A classe mais recente de antifúngicos são as equinocandinas, que atuam como inibidores não competitivos de uma enzima envolvida na síntese da parede celular fúngica, essa classe apresenta eficaz atividade contra espécies de *Candida* (POISSY *et al.*, 2020; ROBBINS *et al.*, 2016). Devido ao caráter prolongado e recorrente das infecções fúngicas por *Candida sp*, além da necessidade de doses altas de antifúngicos e por longo período, as cepas têm apresentado resistência aos tratamentos tradicionais (LAMOTH *et al.*, 2018; REINHARDT *et al.*, 2020). Estudos citam resistência de espécies de *Candida* através de mutações moleculares relacionadas à síntese de ergosterol na membrana plasmática e formações de barreiras impermeáveis ou bombas de expulsão de antifúngicos (LORTHOLARY *et al.*, 2014; LOPEZ-AVILA *et al.*, 2016).

A resistência de *C. albicans* a anfotericina B, está associada a mutações nos genes ERG3 ou ERG6 da cadeia de síntese de ergosterol, sua inativação resulta em níveis reduzidos de ergosterol, impedindo assim a ligação do fármaco à membrana da célula fúngica (SANGLARD *et al.*, 2003). Os azóis têm como alvo Erg11p / Cyp51 e inibem a biossíntese de ergosterol levando ao acúmulo de esteróis tóxicos nas membranas celulares dos fungos, como 14 α -metilergosta-8,24 (28) dienol e níveis aumentados de espécies reagentes de oxigênio impedindo o crescimento fúngico. Já a



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA

ISSN 2763-8405

CANDIDA sp, UMA BREVE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Isadora Souza Ferraz de Melo, Elisa Chain de Assis, Milena Borgo Azevedo,
Thaina Steffani Souza Barbosa, Monica Maria de Almeida

equinocandina inibidores naturais da parede celular torna-se resistente quando ocorre a mutações em regiões de hotspot do gene FKS da β - (1,3) -glucano sintetase, da (1,3) - β -d-glucano sintase. (ONISHI *et al.*, 2000).

Essa resistência apresentada por cepas de *Candida* estimula o estudo de novas terapias, como o uso de probióticos, que competem pela microbiota e inibem assim o crescimento de fungos oportunistas (SILVA *et al.*, 2019; KUMAMOTO *et al.*, 2020). Novos antifúngicos estão sendo estudados, tendo como alvo diversos componentes fúngicos, esfingolipídeos, proteínas da biossíntese de âncora GPI, enzima farnesil transferase, proteína calcineurina etc (POISSY *et al.*, 2020; ROBBINS *et al.*, 2016). Outra vertente para o desenvolvimento de antifúngicos é o estudo de plantas, que são popularmente conhecidas como medicinais. Há uma gama de estudos acerca de diversas espécies para o combate a fungos. Como exemplo, o estudo da *Casearia sylvestris* Sw. (Salicaceae) e *Camelliasinensis* (BLUMBERG *et al.*, 2001; LEON *et al.*, 2009; PEREIRA *et al.*, 2017; OLIVEIRA *et al.*, 2018).

PREVENÇÃO E CONTROLE

Através de medidas de prevenção e controle pode-se evitar a maioria das infecções por *Candida* sp.. Medidas preventivas estão relacionadas principalmente à candidíase vulvogenital, orientando-se o uso de peças íntimas de algodão, proteção sexual, controle glicêmico e evitar o uso de cosméticos ou produtos que modifiquem a flora microbiana dessa região (SILVA *et al.*, 2015; WILLEMS *et al.*, 2020). O uso de probióticos para tratamento e prevenção da candidíase vulvovaginal ainda é objeto de estudos, sem evidências fortes quanto aos benefícios (CAMPINHO *et al.*, 2019; VAN SCHALKWYK *et al.*, 2015). Uma medida orientada para o controle das infecções é evitar o uso de antibióticos de amplo espectro, que promovem uma modificação na microbiota nativa, responsável pelo controle ecológico das espécies de *Candida*, além disso o uso destes antimicrobianos está relacionado à resistência de espécies à antifúngicos (SILVA *et al.*, 2016; LAZO *et al.*, 2018). Algumas medidas profiláticas são discutidas quanto à prevenção de candidemia em pacientes abordados no trato gastrointestinal, com o uso de fluconazol profilático (CORNELLY *et al.*, 2012). Medidas como adequada assepsia em procedimentos invasivos, controle da doença de base, mínima exposição do paciente a procedimentos de risco, como imunodepressão e antibioticoterapia prolongada são adotadas para prevenção à candidemia (LOPEZ-AVILA *et al.*, 2016). Além disso são necessários mais estudos quanto às formas de virulência e fatores de resistência de espécies de *Candida* em ascensão, que causam infecções nosocomiais importantes, como a *Candida auris*, espécie cada vez mais associada a candidemia, de difícil tratamento, sendo em sua maioria resistente a três principais classes de antifúngicos e de identificação difícil (WILLEMS *et al.*, 2020; ANTUNES *et al.*, 2020; FORSBERG *et al.*, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora a maioria das infecções por *Candida* sp não apresenta gravidade, é fundamental o estudo dessas espécies e suas variáveis clínicas, devido ao fenômeno da candidemia, que tem

RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA ISSN 2763-8405

CANDIDA sp, UMA BREVE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Isadora Souza Ferraz de Melo, Elisa Chain de Assis, Milena Borgo Azevedo,
Thaina Steffani Souza Barbosa, Monica Maria de Almeida

apresentada um maior número de casos. Reconhecer a infecção é fundamental para o tratamento correto e o conhecimento quanto às especificidades da candidíase auxiliam na adoção de prevenção e controle.

REFERÊNCIAS

- ANTUNES, F.; VERRÍSIMO, C.; PEREIRA, Á. A.; SABINO, R. Candida auris: Emergência Recente de um Fungo Patogênico Multirresistente. *Candida auris: The Recent Emergence of a Multiresistant Pathogenic Fungi. Acta Med Port.*; v. 33, n. 10, p. 680-684, 2020. DOI: <http://doi:10.20344/amp.12419>.
- BARBOSA, A.; ARAÚJO, D.; RIBEIRO, E.; HENRIQUES, M.; SILVA, S. Candida albicans Adaptation on Simulated Human Body Fluids under Different pH. *Microorganisms.*, v. 8, n. 4, p. 511, 2020. DOI: <https://www.mdpi.com/2076-2607/8/4/511>.
- BHATTACHARYA, S.; ESQUIVEL, B. D.; WHITE, T. C. Overexpression or Deletion of Ergosterol Biosynthesis Genes Alters Doubling Time, Response to Stress Agents, and Drug Susceptibility in *Saccharomyces cerevisiae*. *mBio.*, v. 9, n. 4, p. e01291-18, 2018. Published 2018 Jul 24. doi:10.1128/mBio.01291-18.
- BLUMBERG, H.M., JARVIS, W.R., SOUCIE, J.M., et al. Risk Factors for candida bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. *Clin Infect Dis.*, v. 33, n. 2, p. 177-186, 2001. DOI: <https://doi:10.1086/321811>
- BOJANG E, GHUMAN H, KUMWENDA P, HALL RA. Immune Sensing of Candida albicans. *J Fungi (Basel).*, v. 7, n. 2, p. 119, 2021. Published 2021 Feb 6. doi:10.3390/jof7020119.
- CAMPINHO, L. C. P.; SANTOS, S. M. V.; AZEVEDO, A. C. Probióticos em mulheres com candidíase vulvovaginal: qual a evidência?. *Revista Portuguesa de Clínica Geral.*, v. 35, n. 6, p. 465–468, 2019. DOI: <https://doi.org/10.32385/rpmgf.v35i6.12116>.
- CORNELY, O. A.; BASSETTI, M.; CALANDRA, T. et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *ClinMicrobiolInfect.*, v. 18, Suppl 7, p. 19-37, 2012. DOI: <http://doi:10.1111/1469-0691.12039>.
- CORTÉS, J. A.; RUIZ, J. F.; MELGAREJO-MORENO, L. N.; LEMOS, E. V. Candidemia en Colombia. *Biomédica.*, v. 40, n. 1, p. 195–207, 2020. DOI: <https://doi.org/10.7705/biomedica.4400>.
- DÍAZ, N. A.; FARINA, J.; HERRERA, J.; EZCURRA, M. C. Candidemia: características en los adultos mayores. *Revista chilena de infectología.*, v. 37, n. 3, p. 288–294, 2020. DOI: <https://doi.org/10.4067/s0716-10182020000300288>.
- FARHAN, M. A.; MOHARRAM, A. M.; SALAH, T.; SHAABAN, O. M. Types of yeasts that cause vulvovaginal candidiasis in chronic users of corticosteroids. *Med Mycol.*, v. 57, n. 6, p. 681-687, 2019. DOI: doi:10.1093/mmy/myy117.
- FIRACATIVE, C. Invasive fungal disease in humans: are we aware of the real impact? *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.*, v. 115, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/0074-02760200430>.
- FORSBERG, K.; WOODWORTH, K.; WALTERS, M. et al. Candida auris: The recent emergence of a multidrug-resistant fungal pathogen. *Med Mycol.*, v. 57, n. 1, p. 1-12, 2019. DOI: <http://doi:10.1093/mmy/myy054>.



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA
ISSN 2763-8405

CANDIDA sp, UMA BREVE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
 Isadora Souza Ferraz de Melo, Elisa Chain de Assis, Milena Borgo Azevedo,
 Thaina Steffani Souza Barbosa, Monica Maria de Almeida

HANI, U.; SHIVAKUMAR, H. G.; VAGHELA, R.; OSMANI, R. A.; SHRIVASTAVA, A. Candidiasis: a fungal infection-current challenge and progress in prevention and treatment. **Infect Disord Drug Targets.**, v. 15, n. 1, p. 42-52, 2015. <http://doi:10.2174/1871526515666150320162036>.

HUBE, B.; NAGLIK, J. *Candida albicans* proteinases: resolving the mystery of a gene family. **Microbiology**, v. 147, p. 1997-2005, 2001.

KUMAMOTO, C. A.; GRESNIGT, M. S.; HUBE, B. The gut, the bad and the harmless: *Candida albicans* as a commensal and opportunistic pathogen in the intestine. **Curr Opin Microbiol.**, v. 56, p. 7-15, 2020. DOI: <http://doi:10.1016/j.mib.2020.05.006>.

LAM, J. M. Opportunistic Fungal Infection in children and management. **Current Opinion in Pediatrics.**, v. 30, n. 4, p. 514–519, 2018. <https://doi.org/10.1097/mop.0000000000000651>.

LAMOTH, F.; LOCKHART, S. R.; BERKOW, E. L.; CALANDRA, T. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. **J Antimicrob Chemother.**, v. 73, suppl_1, p. i4-i13, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkx444>.

LAZO, V.; HERNÁNDEZ, G.; MÉNDEZ, R. Candidiasis sistémica en pacientes críticos, factores predictores de riesgo. **Horizonte Médico (Lima).**, v. 18, n. 1, p. 75–85, 2018. DOI: <https://doi.org/10.24265/horizmed.2018.v18n1.11>.

LEÓN, C.; RUIZ-SANTANA, S.; SAAVEDRA, P. *et al.* Usefulness of the "Candida score" for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. **Crit Care Med.**, v. 37, n. 5, p. 1624-1633, 2009. DOI: <http://doi:10.1097/CCM.0b013e31819daa14>.

LÓPEZ-ÁVILA, K.; DZUL-ROSADO, K. R.; LUGO-CABALLERO, C.; ARIAS-LEÓN, J. J.; ZAVALA-CASTRO, J. E. Mecanismos de resistência antifúngica de los azoles en *Candida albicans*. Una revisión. **Revista Biomédica.**, v. 27, n. 3, 2016. DOI: <https://doi.org/10.32776/revbiomed.v27i3.541>.

LORTHOLARY, O.; RENAUDAT, C.; SITBON, K. *et al.* Worrysome Trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002-2010). **Intensive Care Med.**, v. 40, n. 9, p. 1303-1312, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3408-3>.

MAYA-RICO A. M.; CARDONA-CASTRO N. Candidiasis mucocutánea crónica: una mirada al entendimiento genético. **Iatreia.**, v. 31, n. 4, p. 393-9, 2018. DOI: <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.v31n4a06>.

OLIVEIRA, V. M., KHALIL, N. M., & CARRARO, E. Black and white teas as potential agents to combine with amphotericin B and protect red blood cells from amphotericin B-mediated toxicity. **Brazilian Journal of Biology**, v. 78, n. 4, p. 673–678, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/1519-6984.171693>.

ONISHI, J.; MEINZ, M.; THOMPSON, J. *et al.* Discovery of novel antifungal (1,3)-beta-D-glucan synthase inhibitors. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 44, n. 2, p. 368-377, 2000. DOI: <doi:10.1128/AAC.44.2.368-377.2000>.

PEREIRA, F. G.; MARQUETE, R.; DOMINGOS, L. T.; ROCHA, M. E. N.; FERREIRA-PEREIRA, A.; MANSUR, E.; MOREIRA, D. L. Antifungal Activities Of The Essential Oil And its fractions rich in sesquiterpenes from leaves of *Casearia sylvestris* Sw. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 89, n. 4, p. 2817–2824, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/0001-3765201720170339>.

POISSY, J.; DAMONTI, L.; BIGNON, A. *et al.* Risk Factors for candidemia: a prospective matched case-control study. **Crit Care.**, v. 24, n. 1, 109, 2020. DOI: <https://doi:10.1186/s13054-020-2766-1>.



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA

ISSN 2763-8405

CANDIDA sp, UMA BREVE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Isadora Souza Ferraz de Melo, Elisa Chain de Assis, Milena Borgo Azevedo,
Thaina Steffani Souza Barbosa, Monica Maria de Almeida

POLKE, M.; HUBE, B.; JACOBSEN, I. D. Candida survival strategies. **Adv Appl Microbiol.**, v. 91, p. 139-235, 2015. DOI: doi:10.1016/bs.aambs.2014.12.002.

REINHARDT, L. C.; NASCENTE, P. S.; RIBEIRO, J. S.; GUIMARAES, V. B. S.; ETGES, A.; LUND, R. G. Sensitivity. To Antifungals Candida spp samples isolated from cases of chronic atrophic candidiasis (CAC). **Brazilian Journal of Biology.**, v. 80, n. 2, p. 266–272, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/1519-6984.190454>.

ROBBINS, N.; WRIGHT, G. D.; COWEN, L. E. Antifungal Drugs: The Current Armamentarium and Development of New Agents. **Microbiol Spectr.**, v. 4, n. 5, p. 4-5, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.FUNK-0002-2016>.

ROCHA, W. R. V. da; NUNES, L. E.; NEVES, M. L. R.; XIMENES, E. C. P. de A.; ALBUQUERQUE, M. C. P. de A. Candida genus - Virulence factors, Epidemiology, Candidiasis and Resistance mechanisms. **Research, Society and Development.**, v. 10, n. 4, p. e43910414283, 2021. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i4.14283>.

ROMANI L, BISTONI F, PUC CETI P. Fungi, dendritic cells and receptors: a host perspective of fungal virulence. **Trends Microbiol.**, v. 10, n. 11, p. 508-14, 2002.

SANGLARD, D.; ISCHER, F.; PARKINSON, T.; FALCONER, D.; BILLE, J. Mutações de Candida albicans na via biossintética de ergosterol e resistência a vários agentes antifúngicos. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 47, p. 2404–2412, 2003. doi: 10.1128 / AAC.47.8.2404-2412.2003.

SILVA, D. B. D. S.; RODRIGUES, L. M. C.; ALMEIDA, A. A. D.; OLIVEIRA, K. M. P. D.; GRISOLIA, A. B. Novel point mutations in the ERG11 gene in clinical isolates of azole resistant Candida species. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 111, n. 3, p. 192–199, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1590/0074-02760150400>.

SILVA, D. M. D.; SOUZA, T. C. D.; ALENCAR, C. F. D. C.; SOUZA, I. D. S. D.; BANDEIRA, M. F. C. L.; FERNANDES, O. C. C. Virulence factors of Candida species from the oral mucosa and prostheses felder people from a riverside community in the Amazon state, Brazil. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 48, 2019. <https://doi.org/10.1590/1807-2577.09419>.

SILVA, M. G. C.; RODRIGUES, G. S.; GONCALVES, I. L.; GRAZZIOTIN, N. A. Candida species distribution and fluconazole susceptibility blood isolates a regional hospital in Passo Fundo, RS, Brazil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial.**, v. 51, n. 3, p. 158–161, 2015. DOI: <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20150027>.

STYLIANOU, M.; UVELL, H.; LOPES, J. P.; ENQUIST, P. A.; ELOFSSON, M.; URBAN, C. F. Novel highthroughput screening method for identification of fungal dimorphism blockers. **J Biomol Screen.**, v. 20, n. 2, p. 285–91, 2014.

TAGLIAFERRI, E.; MENICHETTI, F. Treatment Of Invasive Candidiasis: between guidelines and daily clinical practice. **Expert RevAntifungalTher.**, v. 13, n. 6, p. 685-689, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1586/14787210.2015.10299>.

VAN SCHALKWYK, J.; YUDIN, M. H.; YUDIN, M. H.; ALLEN, V.; BOUCHARD, C.; BOUCHER, M.; BOUCOIRAN, I.; CADDY, S.; CASTILLO, E.; KENNEDY, V. L.; MONEY, D. M.; MURPHY, K.; OGILVIE, G.; PAQUET, C.; VAN SCHALKWYK, J. Vulvovaginitis: Screening for and Management of Trichomoniasis, Vulvovaginal Candidiasis, and Bacterial Vaginosis. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.**, v. 37, n. 3, p. 266–274, 2015. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(15\)30316-9](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(15)30316-9).

WILLEMS, H. M. E.; AHMED, S. S.; LIU, J.; XU, Z.; PETERS, B. M. Vulvovaginal Candidiasis: A Current Understanding and Burning Questions. **Journal of Fungi.**, v. 6, n. 1, p. 27, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/jof6010027>.