



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA ISSN 2763-8405

CANDIDEMIA, UMA BREVE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

CANDIDEMIA, A BRIEF BIBLIOGRAPHIC REVIEW

CANDIDEMIA, BREVE RESEÑA BIBLIOGRÁFICA

Jefferson Vinicius da Silva¹, Fátima Ribeiro Dias², Andre Correa Amaral³

e42353

<https://doi.org/10.47820/recisatec.v4i2.353>

PUBLICADO: 06/2024

RESUMO

Candidemia é considerada uma das complicações das infecções causadas por fungos do gênero *Candida* em pacientes hospitalizados, resultando em altas taxas de mortalidade e morbidade. Trata-se de um processo infeccioso sistêmico originado por espécies do gênero *Candida*, sendo reconhecido como a quarta causa mais prevalente de infecções sanguíneas. O objetivo deste estudo consiste em realizar uma revisão concisa da literatura abordando temas como candidemia, resistência, fatores de virulência, diagnóstico e tratamento. Para isso, foi realizada revisão de literatura com análise de dados secundários sobre candidemia em pacientes hospitalizados. Foram utilizados diversos repositórios, como BVS Brasil, Scielo, Pubmed, LILACS, Elsevier e Medline, com descritores específicos. Foram incluídos 29 estudos em português, inglês e espanhol no período de 2018 a 2023, abrangendo artigos de estudo de caso, estudo clínico e revisão sistemática, enquanto trabalhos fora desse período e critérios foram excluídos. A revisão de literatura destaca a crescente preocupação com a candidemia devido à sua alta morbidade e mortalidade, especialmente em pacientes hospitalizados. Diante da diversidade de espécies de *Candida* e seus fatores de virulência, como a *Candida auris*, abordagens multidisciplinares com avaliação clínica, culturas laboratoriais e técnicas moleculares são cruciais para diagnóstico e tratamento eficazes, requerendo monitoramento epidemiológico para orientar estratégias de controle e prevenção.

PALAVRAS-CHAVE: Candidemia. *Candida*. Resistência. Fatores de Virulência. *Candida Auris*.

ABSTRACT

Candidemia is considered one of the complications of infections caused by Candida fungi in hospitalized patients, resulting in high mortality and morbidity rates. It is a systemic infectious process originating from species of the genus Candida, recognized as the fourth most prevalent cause of blood infections. The objective of this study is to provide a concise review of the literature covering topics such as candidemia, resistance, virulence factors, diagnosis, and treatment. To this end, a literature review was conducted, analyzing secondary data on candidemia in hospitalized patients. Several repositories were used, including VHL Brasil, Scielo, Pubmed, LILACS, Elsevier, and Medline,

¹ Ms. Biomédico do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás – HC-UFG/EBSERH.

² Graduação em Farmácia-Bioquímica pela Universidade Federal de Goiás, especialização em Imunologia pela UFG, mestrado em Imunologia e Genética Aplicadas pela Universidade de Brasília e doutorado em Imunologia pela Universidade de São Paulo. Pós-doutorado na St. Radboud University of Nijmegen, na Holanda e na Universidade Federal de São Paulo. Professora Titular da Universidade Federal de Goiás, no Setor de Imunologia, do Departamento de Biotecnologia e Ciências (DEBIOTEC), do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP). Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública (PPGMTSP, conceito 5). Coordenadora do Minter (Mestrado Interinstitucional) - PPGMTSP e Centro Universitário Unigr - Tocantins. Orientadora no Programa de Pós-Graduação em Biologia das Relações Parasito-Hospedeiro (IPTSP-UFG). Vice-Coordenadora do programa.

³ Formado em Ciências Biológicas e doutorado em Ciências Genômicas e Biotecnologia pela Universidade Católica de Brasília e pós-doutorado na Universidade de Brasília. Coordena projetos nas áreas de biotecnologia e de nanobiotecnologia. Coordenador do Curso de Biotecnologia da Universidade Federal de Goiás. Professor Associado I de Nanobiotecnologia e Biologia Molecular na Universidade Federal de Goiás. Orientador de Mestrado e Doutorado nos PPG em Biologia da Relação Parasito Hospedeiro e pelo PPG em Genética e Biologia Molecular na Universidade Federal de Goiás. Coorientador de Mestrado e Doutorado pelo PPG em Microbiologia da Universidade de São Paulo. Membro do Grupo Assessor Especial da Diretoria de Relações Internacionais da CAPES. Membro do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Estratégias de Interação Patógeno-Hospedeiro (IPH).



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA ISSN 2763-8405

CANDIDEMIA, UMA BREVE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Jefferson Vinicius da Silva, Fátima Ribeiro Dias, Andre Correa Amaral

with specific descriptors. Twenty-nine studies were included, published in Portuguese, English, and Spanish from 2018 to 2023, covering case study articles, clinical studies, and systematic reviews. Studies outside this period and criteria were excluded. The literature review highlights the growing concern about candidemia due to its high morbidity and mortality, especially in hospitalized patients. Given the diversity of Candida species and their virulence factors, such as Candida auris, multidisciplinary approaches with clinical assessment, laboratory cultures, and molecular techniques are crucial for effective diagnosis and treatment, requiring epidemiological monitoring to guide control and prevention strategies.

KEYWORDS: Candidemia. Candida. Resistance. Virulence Factors. Candida Auris.

RESUMEN

La candidemia es una complicación grave de las infecciones causadas por hongos Candida en pacientes hospitalizados, lo que lleva a altas tasas de mortalidad y morbilidad. Esta afección infecciosa sistémica, originada por varias especies de Candida, se reconoce como la cuarta causa más común de infecciones del torrente sanguíneo. El objetivo de este estudio es proporcionar una revisión concisa de la literatura sobre temas como candidemia, resistencia, factores de virulencia, diagnóstico y tratamiento. Para lograrlo se realizó una revisión de la literatura, analizando datos secundarios sobre candidemia en pacientes hospitalizados. La revisión utilizó varias bases de datos, entre ellas BVS Brasil, Scielo, Pubmed, LILACS, Elsevier y Medline, con términos de búsqueda específicos. Se incluyeron un total de 29 estudios, publicados en portugués, inglés y español entre 2018 y 2023, abarcando estudios de casos, investigaciones clínicas y revisiones sistemáticas. Se excluyeron los estudios fuera de este período y criterios. La revisión de la literatura subraya la creciente preocupación por la candidemia debido a sus altas tasas de morbilidad y mortalidad, particularmente entre pacientes hospitalizados. Teniendo en cuenta la diversidad de especies de Candida y sus factores de virulencia, como Candida auris, los enfoques multidisciplinarios que implican evaluación clínica, cultivos de laboratorio y técnicas moleculares son cruciales para un diagnóstico y tratamiento eficaces. Esto requiere un seguimiento epidemiológico continuo para informar las estrategias de control y prevención.

PALABRAS CLAVE: Candidemia. Candida. Resistencia. Factores de Virulencia. Candida Auris.

INTRODUÇÃO

A candidemia é uma das complicações mais graves que afetam pacientes hospitalizados, resultando em taxas elevadas de mortalidade e morbidade. A candidemia caracteriza-se por uma infecção sanguínea, originada por diversas espécies pertencentes ao gênero Candida, sendo amplamente reconhecida como a quarta causa mais comum de infecções sanguíneas associadas à assistência à saúde, também denominadas Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS).

A crescente preocupação global com patógenos fúngicos com potencial para desencadear candidemia levou a Organização Mundial de Saúde (OMS) a compilar, em 2022, uma lista de fungos prioritários para fins de investigação científica e intervenções de saúde pública. Nessa lista, destacam-se *Candida auris*, *Candida tropicalis*, *Candida albicans* e *Candida parapsilosis* (Organização Mundial de Saúde – OMS, 2022).

A distribuição geográfica dessas espécies causadoras de candidemia, bem como sua variação fenotípica ligado aos padrões de resistência aos antifúngicos torna o estudo desses eventos ainda mais interessante. Sabe-se que *C. albicans* é a espécie que causa mais candidíase invasiva no mundo, sendo a *C. parapsilosis* como agente predominante na Austrália, América latina e em países



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA ISSN 2763-8405

CANDIDEMIA, UMA BREVE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Jefferson Vinicius da Silva, Fátima Ribeiro Dias, Andre Correa Amaral

mediterrâneos. Já a *C. glabrata* é uma importante etiologia nos Estados Unidos e na Europa central e também do norte (Organização Mundial de Saúde – OMS, 2022).

Dessa forma, em virtude da necessidade de estudos científicos, bem como em razão ao surgimento de casos de tolerância e resistência a diversos antifúngicos, especialmente os azólicos por parte do gênero *Candida*, o objetivo deste trabalho consiste em realizar uma revisão concisa da literatura abordando temas como candidemia, resistência, fatores de virulência, diagnóstico e tratamento.

MÉTODO

O presente artigo é uma revisão bibliográfica retrospectiva realizada a partir da seleção de artigos científicos utilizando o gênero *Candida* e eventos de candidemia em pacientes internados em ambientes hospitalares, bem como os aspectos biológicos da *Candida spp*, incluindo fatores de virulência, aspectos laboratoriais e tratamento.

Bases de dados

Para realizar as pesquisas, foi utilizado os seguintes repositórios: BVS Brasil (Biblioteca Virtual em Saúde), Scielo (Scientific Electronic Library Online), Pubmed (*National Center for Biotechnology Information*), LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Elsevier e Medline. Os descritores foram "candidemia", "Candida", *Candida auris*, "resistência", "fatores de virulência", diagnóstico e "tratamento".

Critérios de inclusão e exclusão

Como critério de inclusão, utilizou-se estudos em português, inglês e espanhol no período de 2018 a 2023, e artigos de estudo de caso, estudo clínico e artigos de revisão sistemática.

Para critério de exclusão, não foram admitidos trabalhos científicos fora do intervalo de tempo do estudo preconizado e que também estavam fora do critério de conformidade e inclusão pré-estabelecidos. Com base nos critérios definidos, foram encontrados vinte e nove (29) artigos científicos.

Candidemia

A candidemia é uma síndrome e uma condição de saúde associada à candidíase invasiva e com repercussão sistêmica. Muitas vezes, o microrganismo é aquele que possui como *habitat* a pele, boca, intestino e trato genital e que por alguma circunstância, espalha pelo corpo e corrente sanguínea, causando então uma infecção (McCarty *et al.*, 2021).

A ocorrência ou não de candidemia, está correlacionado ao estado saúde de um indivíduo, mas também ao do microrganismo. Seja pela ocorrência de fungos patogênicos multidrogas resistentes ou mesmo pela microbiota do indivíduo e sua suscetibilidade. No ambiente hospitalar, onde tem se os maiores casos de candidemia em pacientes internados, observa-se a exposição a



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA

ISSN 2763-8405

CANDIDEMIA, UMA BREVE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Jefferson Vinicius da Silva, Fátima Ribeiro Dias, Andre Correa Amaral

nutrição parenteral, injúria renal, doença hepática, choque séptico e grande exposição a antibióticos. Além dos fatores citados, uso de cateter venoso central e exposição da glicopetiteos e nitroimidazois são agentes que contribuem direto e indiretamente para ocorrência da candidemia. (Poissy *et al.*, 2020).

Embora haja cerca de 200 espécies diferentes, apenas algumas delas despertam um maior interesse clínico laboratorial, principalmente pela capacidade de levar a candidemia. Entre essas espécies, incluem-se: *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida guilliermondii* e *Candida lusitaniae* (Schroeder *et al.*, 2020).

Quanto aos casos de candidemia, em países europeus já foram diagnosticados 43.799 casos de candidemia, revelando uma taxa de incidência global agrupada de 3,88/100.000. A taxa de incidência agrupada mais elevada foi observada em unidades de cuidados intensivos (5,5/1000 admissões) e com taxa de mortalidade 30 a 37% (Schroeder *et al.*, 2020).

O estudo ainda retrata que a incidência europeia de candidemia foi extrapolada para aproximadamente 79 casos por dia, dos quais cerca de 29 pacientes podem ter resultado fatal no dia trigésimo dia (Schroeder *et al.*, 2020).

Na Suíça a incidência de candidemia foi de 0,85 a 0,97 episódio para cada dez mil pacientes dia, sendo majoritariamente causado por espécies *C. Albicans* (55% a 57%) (Battistolo *et al.*, 2021).

Na Alemanha, de um total de 391 pacientes com hemocultura positiva para *Candida Spp.*, a taxa de mortalidade após 28 dias foi de 47% e aumentou para 60% após 180 dias (Schroeder *et al.*, 2020).

Na China, um estudo retrospectivo de seis anos identificaram 82 pacientes com candidemia, com idade média de 76 anos, sendo a *C.albicans* a espécie fúngica mais comum (38/82, 46,3%), seguida por *Candida parapsilosis* (16/82), *Candida glabrata* (13/82) e *Candida tropicalis* (12/82). Maioria dos microrganismos encontrados apresentaram suscetibilidade aos agentes antifúngicos (Xiao *et al.*, 2019)

No Brasil, em um estudo no Hospital Público do Mato Grosso do Sul, foram encontrados 135 episódios de candidemia, correspondendo a 5,3% dos casos, sendo *Candida albicans* (isolada em 45 amostras), *Candida parapsilosis* (33), *Candida tropicalis* (27) e *Candida glabrata* (22) as mais frequentes (Canassa; Teixeira, 2019). Esse estudo prospectivo multicêntrico de caso-controle envolveu seis hospitais universitários na Suíça e na França e abrangeu 170 episódios dessa infecção, dos quais 68 ocorreram no período 1 (entre 2004 e 2006) e 102 no período 2 (entre 2014 e 2017). A incidência de candidemia foi registrada entre 0,85 e 0,97 episódios por 10.000 pacientes-dia, com uma predominância das espécies de *Candida*, sendo que *C. albicans* representou cerca de 55% a 57% desses casos (Battistolo *et al.*, 2021).

No contexto dos principais fatores relacionados à ocorrência de candidemia, Os fatores mais fortemente associados à taxa de mortalidade incluíram cirrose, malignidades sólidas e a permanência na unidade de terapia intensiva (UTI) no momento em que ocorreu a candidemia, Fatores como idade, sepse, falência de órgãos (Battistolo *et al.*, 2021 Xiao *et al.*, 2019).



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA ISSN 2763-8405

CANDIDEMIA, UMA BREVE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Jefferson Vinicius da Silva, Fátima Ribeiro Dias, Andre Correa Amaral

Fatores de virulência

Para *Candida* spp, os fatores de virulência estão associados à capacidade de formação de hifas, aderência, formação de biofilmes, produção de fosfolipases, proteinases e resistência às substâncias, como antifúngicos (Jackson *et al.*, 2019)

Para *Candida auris*, além dos fatores descritos, exibe uma notável capacidade de crescimento em temperaturas superiores a 40°C. Essa adaptabilidade, foi descrito estudo em que associou essa tolerância a temperaturas elevadas e também a outras espécies de *Candida* a hipótese de mudanças climáticas, como o aquecimento global, que podem ter contribuído para o desenvolvimento dessa adaptação. O fato é que essa condição de adaptação a diferentes temperaturas, convém na capacidade já registrada de infectar o ser humano (Casadeva *et al.*, 2019).

Além disso, outra característica distintiva de *C. auris* é sua capacidade de tolerar altas concentrações de sal, excedendo 10% de cloreto de sódio (NaCl), quando comparada com outras espécies de *Candida*. A termotolerância e a osmotolerância são características que desempenham um papel significativo na capacidade de *Candida auris* de sobreviver em várias superfícies, sejam elas bióticas ou abióticas, por longos períodos de tempo, conforme sugerido por estudos anteriores (Osei Sekyere, 2018).

A super tolerância, expande-se para sua capacidade imunogênica, com capacidade de gerar uma resposta inflamatória intensa no hospedeiro e também revela uma considerável heterogeneidade fenotípica, compartilhando características com espécies de *Candida* menos patogênicas. Essa heterogeneidade promove uma notável plasticidade morfogênica que a diferencia de outras leveduras do gênero *Candida* (Garcia *et al.*, 2022)

A capacidade de adaptação rápida a ambientes em constante mudança tem sido historicamente associada à plasticidade morfológica, o que, por sua vez, é considerado um indicador do aumento da virulência entre os patógenos fúngicos, principalmente relacionado a capacidade de filamentação do gênero *Candida* spp (Sardi *et al.*, 2018)

Um aspecto importante da filamentação da *Candida auris* é que até pouco tempo se acreditava que a *Candida auris* não tinha capacidade de formação de hifas verdadeiras. No entanto, alguns estudos recentes comprovaram que em certas condições, incluindo de temperatura, a levedura tem sim capacidade de filamentação (Sardi *et al.*, 2018)

Essa capacidade de filamentação foi confirmada em estudos *in vivo* e *in vitro*. Em experimentos realizados a 25 e 37°C, não foi observado crescimento filamentosos em *C. auris* *in vitro*. No entanto, quando submetidas a um tratamento com NaCl a 10%, células de *C. auris* demonstraram o desenvolvimento de um fenótipo semelhante a pseudo-hifas, sugerindo que essa espécie pode passar por filamentação sob condições específicas não identificadas (Yue *et al.*, 2018)

Quanto aos aspectos moleculares relacionados à adesão, em análises de proteômica, lipidômica e transcriptômica, foi possível identificar que *C. Auris* produz vesículas extracelulares (EVS) úteis quando comparadas àquelas liberadas por *C.albicans*. Das 393 proteínas analisadas, 42



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA ISSN 2763-8405

CANDIDEMIA, UMA BREVE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Jefferson Vinicius da Silva, Fátima Ribeiro Dias, Andre Correa Amaral

proteínas (10%) eram mais abundantes em *C. auris* do que em *C. Albicans*. Ainda foi possível observar que os Evs de *C. Auris* promoveram adesão mais significativa nos testes com células epiteliais do que *C. Albicans*. Além do aumento significativo da adesão, EVS da *C. auris* promovem ativação de células dendríticas quando incubados a 37°C por 24h com EVS e aumento da capacidade de sobrevivência e multiplicação, quando nessas condições e dentro do macrófago, diferentemente da *C.albicans*, que quando incubado a temperatura corporal humana, não favoreciam a sua multiplicação dentro dos macrófagos. Esses resultados evidenciam as propriedades distintas dos EVs liberados por essas duas espécies de *Candida*, destacando o potencial impacto dos EVs de *C. auris* na patogênese deste patógeno emergente (Zamith *et al.*, 2021).

A *Candida albicans* desempenha um papel ativo na fisiopatologia da infecção no ser humano contribuindo para o seu desenvolvimento e progressão por meio de seus fatores de virulência. A sua plasticidade morfológica, que compreende a transição da forma leveduriforme, comumente encontrada na microbiota humana para a formação de uma estrutura filamentosa (hifa) e que está intrinsecamente associada e implicada na ocorrência de maior patogenicidade e virulência (Naglik *et al.*, 2019).

Além da capacidade filamentar, ocorre na *C.albicans* alguns fatores de virulência que foram colocados como agentes protagonistas no processo patogênico em seres humanos: A sua capacidade de adesão, produção de exotoxinas como a candidalisina e a capacidade de formação de biofilmes (Naglik *et al.*, 2019).

A candidalisina é produzida a partir do gene HYR1 do *C.albicans* e é uma toxina produzida pela forma invasiva desse fungo e desempenha um papel crucial nas infecções mucosas e sistêmicas, que acaba por ativar as células do hospedeiro e atrair células de defesa do sistema imune inato (Naglik *et al.*, 2019)

A candidalisina possui a capacidade de interação com a membrana celular do hospedeiro, provocando o surgimento de poros e conseqüentemente danos à membrana plasmática das células dos hospedeiros. O fato é que esse ataque provoca um processo inflamatório com recrutamento celular, incluindo ativação de metaloproteinases, liberação de quimiocinas e citocinas e recrutamento de células e resposta imune. Essas toxinas possuem a capacidade de ativação das células epiteliais a partir de diversos mecanismos mediados por danos diretos, como os poros ou mesmo mediado por receptores (Naglik *et al.*, 2019)

Na adesão, às proteínas envolvidas nesse processo são as adesinas, as quais são produzidas a partir do fator de transcrição *bcr1*, cujo gene alvo são ALS3, ALS1, ECE1 e HWP1. Esse processo de transcrição e tradução das adesinas iniciam-se no momento de transformação da forma leveduriforme para forma de hifa patogênica, exceto as proteínas de sequência semelhante à aglutinina (ALS) que podem ser encontradas na superfície de células leveduriformes (Maciel *et al.*, 2020).



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA ISSN 2763-8405

CANDIDEMIA, UMA BREVE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Jefferson Vinicius da Silva, Fátima Ribeiro Dias, Andre Correa Amaral

Outra proteína capaz de se ligar às E-caderinas epiteliais é a Ssa1 (proteína de choque térmico semelhante à Hsp70). Als3 e Ssa1 induzem endocitose de *C. albicans* em células hospedeiras e provocam infecção (Maciel *et al.*, 2020).

Uma outra adesina é a proteína de parede hifal 1 (Hwp1): A região N-terminal de Hwp1 que serve como substrato para a transglutaminase de células epiteliais, resultando assim na ligação de *C. albicans* às células epiteliais. O mecanismo de adesão provocado pelas adesinas são importantes fatores de virulência que leva muitas vezes o organismo humano a realizar a endocitose de suas células leveduriformes e consequente disseminação por tecidos, órgãos e corrente sanguínea (Imacias *et al.*, 2023).

Outro fator de virulência importante e envolvido nos casos de candidemia em pacientes é o biofilme. Consiste em uma comunidade microbiana complexa e aderente que se forma quando micro-organismos, como bactérias, fungos e algas, aderem a uma superfície e produzem uma matriz extracelular que os envolve. Essa simbiose é importante para manutenção das espécies envolvidas, mas também importantes agentes de resistência a tratamentos antimicrobianos. (Pereira *et al.*, 2021)

Embora a formação e o desenvolvimento do biofilme de *Candida albicans* envolvam a contribuição de 51 fatores de transcrição identificados, a expressão de seis genes reguladores desempenha um papel central, sendo eles os principais responsáveis pelo controle abrangente desse processo. Esses genes reguladores incluem Efg1, Bcr1, Brg1, Ndt80, Tec1 e Rob1. Cada um desses genes desempenha um papel significativo na coordenação dos eventos moleculares que culminam na formação do biofilme, tornando-os elementos-chave na regulação dessa importante característica patogênica de *C. albicans* (Pereira *et al.*, 2021).

O gene *bcr1* atua como importante regulador de outros genes envolvidos na aderência, agregação e formação do biofilme. EFG1 e NDT80 regulam a transição de levedura para forma de hifa. O gene *Tec1* é o responsável pela expressão de diversos genes associados à formação de hifas, incluindo aqueles envolvidos na reorganização do citoesqueleto e na adesão à superfície. Os genes *Rob1* e *Brg1* são reguladores e possuem efeitos sobrepostos nos efeitos na expressão de genes responsivos ao ambiente *in vivo* e *in vitro*, incluindo na filamentação, importante etapa que precede a formação de biofilme (Wall *et al.*, 2019).

Para *Candida* spp, os fatores de virulência estão associados a capacidade de formação de hifas, aderência, formação de biofilmes, produção de fosfolipases, proteinases e resistência às substâncias, como antifúngicos (Bilal *et al.*, 2022). Em estudos de revisão sistemática, a *Candida albicans* permanece como a responsável pela maioria de casos de candidemia (49,36%).

Não obstante, *C. tropicalis* liderou com uma prevalência de 21,89%, seguida por *C. parapsilosis* com 13,92% e *C. glabrata* com 11,37%. *C. africana* foi identificada em apenas 0,03% das amostras analisadas (Bilal *et al.*, 2022).

Quanto a *Candida tropicalis* é um agente envolvido nas infecções hospitalares e candidemias, principalmente em regiões tropicais. Pode colonizar pele e tratos respiratório, gastrointestinal e geniturinário e possui a capacidade de contaminar equipamentos médicos e



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA ISSN 2763-8405

CANDIDEMIA, UMA BREVE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Jefferson Vinicius da Silva, Fátima Ribeiro Dias, Andre Correa Amaral

formação de biofilme. Quanto aos fatores de virulência da *C. tropicalis* baseiam-se quase inteiramente em estudos com *C. albicans* e apresentam semelhanças significativas. No entanto, *C. tropicalis* pode suportar 15% de NaCl, metabolizar antagonicamente e sinalizar N-acetilglucosamina e codificar uma gama de genes importantes (Dos Santos; Ishida, 2023).

Dentre os fatores de virulência, possui capacidade de produção de adesinas que favorece ligação às membranas, formação de pseudo hifas que combina com os demais fatores de virulência e favorece a evasão imunológica, produz diversas enzimas hidrolíticas como: fosfolipases, hemolisinas, proteinases, coagulases. As enzimas hidrolíticas contribuem para agressão tecidual e invasão (El-Kholy *et al.*, 2021).

Em alguns estudos, os isolados encontrados eram *Candida tropicalis* e tiveram a capacidade de expressar diferentes frequências de determinantes de virulência como segue: coagulase 4 (8,9%), fosfolipase 5 (11,1%), proteinase 31 (68,9%), esterase 43 (95,6%), hemolisina 44 (97,8%), formação de biofilme 45 (100%) e CSH 45(100%) (Sasani *et al.*, 2021).

Candida tropicalis, assim como *C.albicans* possui capacidade de adesão a diversas linhas celulares, especialmente às células epiteliais cervicais (Hela). Em estudos que estudaram a capacidade de adesão da *Candida tropicalis* a diferentes substratos, observou que adesão e extensão dos blastoconídios do mesmo são aderentes a células epiteliais específicas. Foi observado altos valores de correlação de adesão entre superfície biótica (células epiteliais hela) e de poliestireno (vera) para a espécie. Isso demonstra a capacidade da *C. tropicalis* de colonizar cateteres e dispositivos médicos com a consequente formação de biofilme e também a sua alta capacidade de invasão tecidual (De Souza *et al.*, 2020).

Candida parapsilosis desponta também no cenário mundial como causador de infecções sistêmicas em ambientes internados, principalmente àqueles imunocomprometidos. A capacidade de provocar doença está relacionado aos fatores de virulência, como constatado estudo com 75 isolados não albicans no ano de 2016 a 2017 na Turquia. 42 amostras foram identificadas como *C. parapsilosis*, sendo 41 *C. parapsilosis* stricto sensu (cpss), enquanto apenas uma foi identificada como *C. orthopsilosis*. Das cepas CpSS, 31 (75,6%) foram positivas para biofilme, seis (14,6%) foram positivas para esterase, nove (21,9%) foram positivas para atividade de fosfolipase e 31 (75,6%) foram positivas para formação de protease, enquanto todas os fatores de virulência da cepa de *C. orthopsilosis* foram negativos (Cakir *et al.*, 2021).

A capacidade de invasão e lesão tecidual é importante fator a ser analisado no processo infeccioso por *Candida sp.* Em um estudo que houve essa comparação com algumas espécies de candida, confirmou a proeminência da *C. albicans* (33,37%) após 4 horas de infecção, seguida por *C. tropicalis* (29,64%), *C. parapsilosis* (25,68%) e *C. glabrata* (12,60%) (Saiprom *et al.*, 2023).

Diagnóstico de *Candida spp*

O processo de diagnóstico de infecções causadas por espécies de *Candida* representa um desafio tanto na prática clínica quanto laboratorial. Para abordar essa questão, o uso de métodos



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA ISSN 2763-8405

CANDIDEMIA, UMA BREVE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Jefferson Vinicius da Silva, Fátima Ribeiro Dias, Andre Correa Amaral

tradicionais de diagnóstico é essencial, envolvendo técnicas como cultura em meios pouco seletivos, como Sabouraud, ou mais seletivos, como CHROMagar Candida (Bastos *et al.*, 2023). Além disso, a microscopia direta e os testes de identificação bioquímica, que se baseiam em características metabólicas das espécies de *Candida*, são cruciais entre os métodos tradicionais, fornecendo resultados confiáveis para a identificação de espécies fúngicas como *Candida albicans*, *Candida tropicalis* e *Candida glabrata* (Barantsevich, 2022). No entanto, com os avanços na biologia molecular e a descoberta de subespécies, os métodos moleculares emergiram como uma alternativa importante no diagnóstico de infecções fúngicas por espécies de *Candida* (Barantsevich, 2022). A utilização da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), hibridização de ácidos nucleicos e sequenciamento genético tem sido de grande valia na identificação precisa em amostras clínicas. A principal vantagem desses testes é a rapidez e precisão, em comparação com os métodos tradicionais, o que se traduz em diagnóstico precoce e tratamento eficaz na prática clínica (Hassanopour; Spotin; Morovati, 2023).

Além dos métodos de diagnóstico mencionados anteriormente, os testes de sensibilidade a antifúngicos desempenham um papel crucial na orientação do tratamento. Entre esses testes, destacam-se a microdiluição em caldo e a difusão em disco, que permitem avaliar a resistência aos antifúngicos e, conseqüentemente, ajudam os médicos a selecionarem a terapia mais apropriada para cada paciente (Hassanopour; Spotin; Morovati, 2023).

A combinação desses métodos tradicionais e moleculares, juntamente com os testes de sensibilidade a antifúngicos, proporciona uma abordagem abrangente e precisa para o diagnóstico de infecções fúngicas por *Candida spp.* Essa variedade de técnicas permite uma avaliação completa das amostras clínicas, garantindo um tratamento adequado e eficaz, essencial para o manejo bem-sucedido dessas infecções cada vez mais prevalentes e desafiadoras (Caliman *et al.*, 2023).

No diagnóstico de infecções por *C. auris*, a abordagem dos profissionais de saúde tem sido importante no diagnóstico precoce: a triagem de colonização e o teste de amostras clínicas (Caliman *et al.*, 2023). Na triagem de colonização, amostras de pele do paciente são coletadas, geralmente das axilas e virilha, e enviadas para laboratórios para análise, buscando detectar a presença do fungo. Já o teste de amostras clínicas é realizado quando o paciente apresenta sintomas de infecção, como febre ou desconforto, e envolve a coleta de amostras de sangue ou urina, que são submetidas a testes laboratoriais para identificar a presença de *C. auris* (Hassanopour; Spotin; Morovati, 2023).

Apesar das abordagens citadas, o diagnóstico ainda pode apresentar alguns desafios importantes, como a similaridade clínica causados por *C. auris* com os de outras infecções torna difícil diferenciar a causa da doença apenas com base nos sinais clínicos. Febre e desconforto, por exemplo, são sintomas comuns que podem ser causados por diversas condições, o que requer uma análise cuidadosa para identificar a presença do fungo (Caliman *et al.*, 2023).

O cultivo também do *C.auris* requer meios de cultura específicos para sua identificação, além de nível de biossegurança III . Em laboratórios que não utilizam técnicas de identificação moleculares, como Reação em cadeia de polimerase, sequenciamento genético ou espectrometria de



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA

ISSN 2763-8405

CANDIDEMIA, UMA BREVE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Jefferson Vinicius da Silva, Fátima Ribeiro Dias, Andre Correa Amaral

massa, pode haver confusão na identificação de *C. auris* com outras espécies de *Candida*, levando a diagnósticos imprecisos e tratamentos inadequados (Caliman *et al.*, 2023).

Diante desses desafios, torna-se fundamental que os profissionais de saúde adotem uma abordagem multidisciplinar a fim de fornecer diagnóstico preciso, incluindo uma avaliação clínica criteriosa, culturas laboratoriais com meios específicos, quando possível, uso de técnicas moleculares é imprescindível para esse processo e para garantir um tratamento eficaz para os pacientes afetados.

CONSIDERAÇÕES

Com base na revisão de literatura realizada, a candidemia emerge como uma preocupação crescente devido à sua alta taxa de morbidade e mortalidade, especialmente em pacientes hospitalizados. A ampla variedade de espécies de *Candida*, bem como seus inúmeros fatores de virulência, como a *Candida auris*, representa um desafio significativo para a saúde pública brasileira e mundial. Portanto, abordagens multidisciplinares que envolvam uma combinação de avaliação clínica, culturas laboratoriais e técnicas moleculares são essenciais para enfrentar esse novo desafio, visando um diagnóstico preciso e um tratamento eficaz. O monitoramento, a vigilância epidemiológica e novos estudos científicos devem ser implementados a fim de aprimorar estratégias de controle e prevenção.

REFERÊNCIAS

BARANTSEVICH, Natalia; BARANTSEVICH, Elena. Diagnosis and Treatment of Invasive Candidiasis. **Antibiotics** (Basel, Switzerland), v. 11, n. 6, p. 718, 26 maio 2022. DOI: 10.3390/antibiotics11060718.

BASTOS, R. C. *et al.* Molecular Diagnosis Compared to Conventional Diagnosis for Rapid Detection of Resistant Strains of *Candida Spp.* **Research, Society and Development**, v. 12, n. 4, p. e14112441088, 2023. DOI: 10.33448/rsd-v12i4.41088. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/41088>. Acesso em: 30 mar. 2024.

BATTISTOLO, J.; GLAMPEDAKIS, E.; DAMONTI, L.; POISSY, J.; GRANDBASTIEN, B.; KALBERMATTER, L.; PAGANI, J. L.; EGGIMANN, P.; BOCHUD, P. Y.; CALANDRA, T.; MARCHETTI, O.; LAMOTH, F. Fungal Infection Network of Switzerland (FUNGINOS). Increasing morbidity and mortality of candidemia over one decade in a Swiss university hospital. **Mycoses**, v. 64, n. 12, p. 1512-1520, dec. 2021. doi: 10.1111/myc.13376.

BILAL, H. *et al.* Distribution and antifungal susceptibility pattern of *Candida* species from mainland China: A systematic analysis. **Virulence**, v. 13, n. 1, p. 1573-1589, 2022. doi:10.1080/21505594.2022.2123325.

CAKIR, N. *et al.* Molecular identification, virulence factors and antifungal susceptibility patterns of *Candida parapsilosis* complex species isolated from clinical samples. **Nigerian journal of clinical practice**, v. 24, n. 6, p. 853-859, 2021. doi:10.4103/njcp.njcp_50_20.

CALIMAN, et al. *Candida auris*: a novel emerging nosocomial pathogen - properties, epidemiological situation and infection control. **GMS hygiene and infection control**, v. 18, Doc18, p. 16 ago. 2023. DOI: 10.3205/dgkh000444.



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA

ISSN 2763-8405

CANDIDEMIA, UMA BREVE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Jefferson Vinicius da Silva, Fátima Ribeiro Dias, Andre Correa Amaral

CANASSA, A. L.; TEIXEIRA DA CRUZ, D. Incidência e perfil de suscetibilidade de candidemias de um hospital público em Mato Grosso do Sul, Brasil. **RBPS**, v. 21, n. 4, p. 110-117, 31 dez. 2019. Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/rbps/article/view/31021>.

CASADEVALL, A.; KONTOYIANNIS, D. P.; ROBERT, V. On the Emergence of *Candida auris*: Climate Change, Azoles, Swamps, and Birds. **MBIO**, v. 10, n. 4, p. e01397-19, 23 jul. 2019. doi: 10.1128/mBio.01397-19.

DE SOUZA, C. M. *et al.* Adhesion of *Candida tropicalis* to polystyrene and epithelial cell lines: Insights of correlation of the extent of adherent yeast cells among distinct surfaces. **Journal de mycologie medicale**, v. 30, n. 4, p. 101043, 2020. doi:10.1016/j.mycmed.2020.101043.

DOS SANTOS, Murilo M; ISHIDA, Kelly. We need to talk about *Candida tropicalis*: Virulence factors and survival mechanisms. **Medical mycology**, v. 61, n. 8, p. myad075, 2023. doi:10.1093/mmy/myad075.

EL-KHOLY, Mohammed A. *et al.* Virulence Factors and Antifungal Susceptibility Profile of *C. tropicalis* Isolated from Various Clinical Specimens in Alexandria, Egypt. **Journal of fungi** (Basel, Switzerland), v. 7, n. 5, p. 351, 29 abr. 2021. doi:10.3390/jof7050351.

GARCIA-BUSTOS, V. *et al.* Host-pathogen interactions upon *Candida auris* infection: fungal behaviour and immune response in *Galleria mellonella*. **Emerging Microbes & infections**, v. 11, n. 1, p. 136-146, dez. 2022. doi: 10.1080/22221751.2021.2017756.

HASSANOPOUR, P. *et al.* Molecular diagnosis, phylogenetic analysis, and antifungal susceptibility profiles of *Candida* species isolated from neutropenic oncological patients. **BMC Infectious Diseases**, v. 23, p. 765, 2023. DOI: 10.1186/s12879-023-08774-z.

JACKSON, B. R.; CHOW, N.; FORSBERG, K.; LITVINTSEVA, A. P.; LOCKHART, S. R.; WELSH, R.; VALLABHANENI, S.; CHILLER, T. On the Origins of a Species: What Might Explain the Rise of *Candida auris*? **Journal Fungi** (Basel), v. 5, n. 3, p. 58, 6 jul. 2019. doi: 10.3390/jof5030058.

MACIAS-PAZ, Ignacio Uriel *et al.* *Candida albicans* the main opportunistic pathogenic fungus in humans. **Revista Argentina de Microbiologia**, v. 55, n. 2, p. 189-198, 2023. doi:10.1016/j.ram.2022.08.003.

MACIEL, Eli Isael *et al.* Epithelial Infection With *Candida albicans* Elicits a Multi-System Response in Planarians. **Frontiers in microbiology**, v. 11, p. 629526, 14 jan. 2021. doi:10.3389/fmicb.2020.629526.

MCCARTY, Todd P. *et al.* Candidemia and Invasive Candidiasis. **Infectious disease clinics of North America**, v. 35, n. 2, p. 389-413, 2021. doi:10.1016/j.idc.2021.03.007.

NAGLIK, Julian R. *et al.* Candidalysin: discovery and function in *Candida albicans* infections. **Current opinion in microbiology**, v. 52, p. 100-109, 2019. doi:10.1016/j.mib.2019.06.002.

OSEI SEKYERE, John. *Candida auris*: A systematic review and meta-analysis of current updates on an emerging multidrug-resistant pathogen. **Microbiology Open**, v. 7, n. 4, p. e00578, 2018. doi:10.1002/mbo3.578.

PEREIRA, R. *et al.* Biofilm of *Candida albicans*: formation, regulation and resistance. **Journal of applied microbiology**, v. 131, n. 1, p. 11-22, 2021. doi:10.1111/jam.14949.

POISSY, Julien *et al.* Risk factors for candidemia: a prospective matched case-control study. **Critical care** (London, England), v. 24, n. 1, p. 109, 18 Mar. 2020. doi:10.1186/s13054-020-2766-1.



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA

ISSN 2763-8405

CANDIDEMIA, UMA BREVE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Jefferson Vinicius da Silva, Fátima Ribeiro Dias, Andre Correa Amaral

SAIPROM, N. *et al.* Characterization of Virulence Factors in *Candida* Species Causing Candidemia in a Tertiary Care Hospital in Bangkok, Thailand. **Journal of Fungi**, v. 9, n. 353, 2023. doi:10.3390/jof9030353.

SARDI, Janaina de Cássia Orlandi *et al.* *Candida auris*: Epidemiology, risk factors, virulence, resistance, and therapeutic options. **Microbial pathogenesis**, v. 125, p. 116-121, 2018. doi:10.1016/j.micpath.2018.09.014.

SASANI, Elahe *et al.* Virulence Factors and Azole-Resistant Mechanism of *Candida Tropicalis* Isolated from Candidemia. **Mycopathologia**, v. 186, n. 6, p. 847-856, 2021. doi:10.1007/s11046-021-00580-y.

SCHROEDER, M. *et al.* Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia in critically ill patients in Germany: a single-center retrospective 10-year analysis. **Ann. Intensive Care**, v. 10, p. 142, 2020. doi:10.1186/s13613-020-00755-8.

WALL, GINA *et al.* *Candida albicans* biofilm growth and dispersal: contributions to pathogenesis. **Current opinion in microbiology**, v. 52, p. 1-6, 2019. doi:10.1016/j.mib.2019.04.001.

XIAO, Z.; WANG, Q.; ZHU, F.; AN, Y. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility and mortality risk factors of candidemia among critically ill patients: a retrospective study from 2011 to 2017 in a teaching hospital in China. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, v. 8, p. 89, 29 may 2019. doi: 10.1186/s13756-019-0534-2.

YUE, Huizhen *et al.* Filamentation in *Candida auris*, an emerging fungal pathogen of humans: passage through the mammalian body induces a heritable phenotypic switch. **Emerging microbes & infections**, v. 7, n. 1, p. 188, 28 nov. 2018. doi:10.1038/s41426-018-0187-x.

ZAMITH-MIRANDA, Daniel *et al.* Comparative Molecular and Immunoregulatory Analysis of Extracellular Vesicles from *Candida albicans* and *Candida auris*. **MSystems**, v. 6, n. 4, p. e0082221, 2021. doi:10.1128/mSystems.00822-21.