



**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE SANTA CATARINA**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS**

CLÉO BONA PAZ

**RESISTÊNCIA DE ESPÉCIES DE *CANDIDA* NÃO-*ALBICANS* AOS
ANTIFÚNGICOS AZÓLICOS: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Florianópolis

2021

CLÉO BONA PAZ

**RESISTÊNCIA DE ESPÉCIES DE *CANDIDA NÃO-ALBICANS* AOS
ANTIFÚNGICOS AZÓLICOS: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade Federal de
Santa Catarina como requisito parcial
para a conclusão do Curso de Graduação
em Farmácia.

Orientador: Professor Jairo Ivo dos Santos

Florianópolis

2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Paz, Cléo

Resistência de Espécies de Candida não albicans aos
Antifúngicos Azólicos: Uma Revisão Narrativa / Cléo Paz ;
orientador, Jairo Ivo dos Santos , 2021.

52 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2021.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Farmácia . 3. Fungos . 4. Candida . 5.
Revisão. I. dos Santos , Jairo Ivo . II. Universidade
Federal de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III.
Título.

Cléo Bona Paz

**RESISTÊNCIA DE ESPÉCIES DE *CANDIDA NÃO-ALBICANS* AOS
ANTIFÚNGICOS AZÓLICOS: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado como requisito necessário para a conclusão do curso de graduação em Farmácia.

Florianópolis, 2021.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Jairo Ivo dos Santos
Orientador
Universidade Federal de Santa Catarina

Profa. Dra. Iara Fabrícia Kretzer
Avaliadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Profa. Dra. Fabiana Botelho de Miranda Onofre
Avaliadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Este trabalho é dedicado a Deus, aos meus pais, a minha irmã, aos meus avós e a todos que participaram de maneira direta ou indireta desta vitória comigo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por me guiar e me ajudar a fazer escolhas certas.

Aos meus pais Ricardo Monteiro Paz e Adriana Bona que possuem grande responsabilidade por eu ter chego até aqui. Sempre estiveram ao meu lado, comemorando a cada conquista e me apoiando nos dias difíceis, me ajudaram em todo o meu processo de ensino e que não medem esforços para me ver feliz.

A minha irmã Nina Frida Bona Paz que sempre esteve ao meu lado me apoiando e me dando forças durante toda a minha jornada, ficando feliz e comemorando a cada conquista.

Ao meu avô Umberto Paz que participou ativamente da minha educação sempre com muita dedicação e paciência, me ensinou a importância do estudo e da leitura além de lições que não encontramos nos livros, que eu vou levar para o resto da vida.

A minha avó Dalva Monteiro que sempre me apoiou muito e deixava as nossas tardes de estudos deliciosas com seus lanches.

Ao meu companheiro Augusto Vieira que sempre esteve ao meu lado me apoiando e ajudando em toda a minha graduação e comemorando as minhas conquistas.

Ao meu Orientador Jairo Ivo dos Santos um profissional que admiro, um ótimo professor que consegue passar um pouco da sua paixão pela Micologia aos alunos.

Aos meus amigos que me deram força e apoio nesta jornada.

A Universidade Federal de Santa Catarina e a todos os professores e colegas que tive a oportunidade de conhecer e que fizeram parte da minha graduação.

E por último gostaria de agradecer a todos que de forma direta ou indireta fizeram parte deste trabalho e da minha formação, a vocês o meu muito obrigado!

RESUMO

Tem-se observado nos últimos anos que a prevalência das infecções fúngicas vem aumentando muito, sendo responsáveis por altas taxas de morbidade e mortalidade. O aumento de casos por infecção de *Candida*, causada por amostras resistentes aos antifúngicos tornou-se um sério problema de saúde pública. Esta revisão narrativa tem como objetivo mostrar relatos de casos de *Candidas* não-*albicans*, no Brasil e em outros países, com o foco nas espécies de *Candida*: *glabrata*, *tropicalis*, *parapsilosis* e *krusei*. Também pretende mostrar a importância da realização dos testes de suscetibilidade a antifúngicos direcionados aos antifúngicos azólicos.

Palavras-chave: *Candida* spp. Azóis. Mecanismos de Resistência a Azólicos. Testes de Suscetibilidade a Antifúngicos.

ABSTRACT

It has been observed in recent years that the prevalence of fungal infections has increased a lot, being responsible for high rates of morbidity and mortality. The increase in cases of *Candida* infection, caused by samples resistant to antifungal agents, has become a serious public health problem. This narrative review aims to show case reports of non-*albicans* *Candida*, in Brazil and in other countries, with a focus on *Candida* species: *glabrata*, *tropicalis*, *parapsilosis* and *krusei*. This review also intends to show the importance of carrying out antifungal susceptibility tests directed to azole antifungals.

Keywords: *Candida* spp. Azoles. Mechanisms of Antifungal Resistance. Antifungal Susceptibility Testing.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Resumo dos casos de espécies de <i>Candida não-albicans</i>	40
--	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 JUSTIFICATIVA	18
3 OBJETIVOS	19
3.1 OBJETIVO GERAL	19
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
4 METODOLOGIA	20
4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DE PUBLICAÇÕES	20
5 REVISÃO DA LITERATURA	21
5.1 ARTIGO 1.....	21
5.2 ARTIGO 2.....	22
5.3 ARTIGO 3.....	23
5.4 ARTIGO 4.....	24
5.5 ARTIGO 5.....	25
5.6 ARTIGO 6.....	26
5.7 ARTIGO 7.....	27
5.8 ARTIGO 8.....	28
5.9 ARTIGO 9.....	29
5.10 ARTIGO 10.....	29
5.11 ARTIGO 11.....	30
5.12 ARTIGO 12.....	31
5.13 ARTIGO 13.....	32
5.14 ARTIGO 14.....	33
5.15 ARTIGO 15.....	34
5.16 ARTIGO 16.....	35
5.17 ARTIGO 17.....	36
5.18 ARTIGO 18.....	37
5.19 ARTIGO 19.....	38
5.20 ARTIGO 20.....	39
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	43
7 CONCLUSÃO	50
REFERÊNCIAS	51

1 INTRODUÇÃO

Segundo Vazquez e Sobel (2011), o gênero *Candida* é composto por mais de 200 espécies, no entanto, somente algumas causam doenças em humanos.

As leveduras do gênero *Candida* fazem parte da microbiota normal dos seres humanos saudáveis, podendo ser encontradas por exemplo no trato gastrointestinal e na microbiota vaginal, estando num equilíbrio harmonioso com o hospedeiro humano na maior parte do tempo. Por serem microrganismos oportunistas, fatores como a diminuição da imunidade podem facilitar a sua invasão e disseminação no hospedeiro humano (VIEIRA *et al.*, 2018).

A *Candida albicans* ainda é a espécie mais comumente isolada, mas outras espécies não-*albicans* de *Candida*, como *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei* têm sido isoladas de pacientes e algumas destas espécies, chamaram a atenção devido à sua frequente resistência a alguns antifúngicos, como fluconazol. Acrescente-se a isso o surgimento de espécies que mostram algum grau de resistência às principais classes de antifúngicos, como a *Candida auris* (ADEME; GIRMA, 2020). A *Candida albicans*, assim como espécies emergentes não-*albicans*, podem causar tanto infecções superficiais na mucosa oral e vaginal, bem como disseminar-se no sangue e atingir tecidos profundos (WIEDERHOLD, 2017).

Apesar da *Candida albicans* ter um grande enfoque clínico, as espécies de *Candida* não-*albicans* também são importantes patógenos podendo ultrapassar o número de casos em determinada situação e região, atrelado a isso podem apresentar alto grau de resistência aos antifúngicos.

Das espécies não-*albicans*, a *C. glabrata* é a mais isolada em atletas na América do Norte e no norte da Europa, esta espécie de *Candida* é a segunda espécie mais comum associada a invasão e resistência ao fluconazol em algumas instituições nos Estados Unidos da América. Já em algumas instituições de saúde na Índia, a *C. tropicalis* é a espécie predominante e as taxas de resistência ao fluconazol podem variar significativamente (WIEDERHOLD, 2017).

Em alguns hospitais da China a prevalência de *C. parapsilosis* aproxima-se da *C. albicans* em termos de número de isolados cultivados de pacientes com infecções invasivas (WIEDERHOLD, 2017), esta espécie de *Candida* também (*C. parapsilosis*) ficou conhecida por sua ameaça à população pediátrica, responsável

por 17 a 50% de toda a fungemia em bebês e neonatos (WHALEY *et al.*, 2017).

C. krusei é a quarta espécie de *Candida não-albicans* associada a candidíase invasiva e candidemia, responsável por aproximadamente por 2,7% das espécies de *Candida não-albicans* isoladas nos Estados Unidos (WHALEY *et al.*, 2017).

A escolha da terapia adequada está diretamente relacionada com um diagnóstico rápido e preciso. Atualmente, quatro classes principais de medicamentos antifúngicos com atividade contra espécies de *Candida* estão disponíveis, incluindo polienos, azóis, equinocandinas e 5-flucitosina (5FC) (WHALEY *et al.*, 2017).

Segundo Vazquez e Sobel (2011), o medicamento de escolha depende da espécie infectante e do ambiente clínico. A candidíase orofaríngea pode ser tratada com qualquer agente antifúngico ou drogas azólicas orais sistêmicas. A esofagite por *Candida* requer tratamento sistêmico. Os medicamentos tópicos acabam sendo pouco eficazes. Quando o paciente não consegue tomar a medicação oral, a terapia parenteral se faz necessária.

Formulações tópicas ou orais de agentes imidazólicos e triazólicos são bem sucedidas no tratamento da candidíase vulvovaginal, os azóis alcançam taxas de sucesso maiores em comparação com nistatina vaginal, supositórios ou cremes (VAZQUEZ; SOBEL, 2011).

Terapias mais intensivas devem ser realizadas no caso de infecções vulvovaginais que se apresentam de uma forma mais complicada, caracterizando-se por manifestações clínicas moderadas e graves, recorrentes, causadas por espécies de *Candida não-albicans* ou ocorrer em hospedeiros com fatores de risco e predispostos a infecções fúngicas, como pacientes diabéticos. Por sua vez, o tratamento da candidíase genital masculina é bem sucedido com azólicos tópicos ou sistêmicos (VAZQUEZ; SOBEL, 2011).

Qualquer agente antifúngico tópico pode tratar as infecções cutâneas. Entretanto, foliculite por *Candida*, onicomicose e infecções cutâneas extensas em pacientes imunocomprometidos necessitam de terapia antifúngica sistêmica. No caso das onicomicoses o itraconazol oral é o antifúngico mais eficaz (VAZQUEZ; SOBEL, 2011).

Os azólicos orais mudaram o rumo do prognóstico e da terapia da candidíase mucocutânea crônica, não havendo a necessidade de tratamentos prolongados. O cetoconazol, fluconazol e itraconazol induzem remissão e podem ser

usados de forma contínua em casos que requeiram terapia de manutenção crônica (VAZQUEZ; SOBEL, 2011).

O atraso no início da terapia, no caso da candidíase disseminada, pode ser fatal; a escolha da terapia adequada deve levar em conta história recente de exposição aos azóis, intolerância a antifúngicos, as espécies de *Candida* envolvidas, os dados de suscetibilidade disponíveis, a gravidade da doença, comorbidades relevantes e riscos cardíacos (VAZQUEZ; SOBEL, 2011).

A anfotericina B foi a terapia padrão de candidemia e, quando combinada com o fluconazol demonstrou alta eficácia (VAZQUEZ; SOBEL, 2011).

O sistema imunológico do hospedeiro desempenha papel fundamental no sucesso da terapêutica. Drogas antifúngicas estáticas, como os azólicos, dependem do suporte do sistema imunológico para um tratamento bem sucedido. Conclui-se então que para terapia azólica ser bem sucedida dependemos do medicamento e da resposta imunológica do hospedeiro ao fungo e que sem um sistema imunológico funcional os azólicos não podem controlar as infecções fúngicas (BHATTACHARYA; SAE-TIA; FRIES, 2020).

Para que não ocorram novas infecções após o tratamento é muito importante que os fatores predisponentes sejam removidos (SIDRIM *et al.*, 2004).

Os antifúngicos podem ter ação fungicida ou fungistática e podem ser classificados de acordo com o seu mecanismo de ação. Segundo Chapman, Cleary e Rogers (2011), os antifúngicos derivados poliênicos, como a anfotericina B e nistatina, têm ação fungicida, a atividade antifúngica primária da anfotericina B é mediada por sua ligação preferencial com o ergosterol da membrana da célula fúngica. Essa interação resulta na formação de poros, permitindo o vazamento de componentes celulares, como o potássio, que como consequência leva à morte celular. Mesmo tendo maior afinidade com o ergosterol fúngico, esta ainda tem alguma afinidade para a ligação ao colesterol das membranas celulares dos mamíferos, o que pode explicar a toxicidade associada.

A absorção da flucitosina ocorre pelas células fúngicas através de uma única citosina-permease específica para fungos. Duas vias independentes participam da lesão celular, uma na qual a proteína leva a inibição da síntese e outra que resulta na inibição da síntese de DNA. Ela é convertida, por desaminação intracelular, em 5-fluorouracil e, por fim, processada em trifosfato de 5-fluorouridina, que é incorporado ao RNA do fungo. Isso resulta em codificação incorreta durante a transdução de

RNA em sequenciamento de aminoácidos, causando anormalidades estruturais durante a síntese de proteínas, já o segundo mecanismo de ação é caracterizada pela conversão de 5-fluorouracil em monofosfato de 5-fluorodeoxiuridina, que inibe a timidilato sintetase e, subsequentemente, a biossíntese de DNA (LARSEN, 2011).

Componentes da parede celular também podem ser alvos para os antifúngicos. É o caso das equinocandinas. A β -1,3- D-glucana é um componente-chave da parede celular do fungo que não está presente nas células de mamíferos. A interferência com a enzima β -1,3- D-glucano sintetase pode inibir a síntese de β -1,3- D-glucano, enfraquecendo, dessa forma, a parede celular da *Candida* (SILVA *et al.*, 2012).

Os antifúngicos azólicos são amplamente utilizados. São quimioterápicos antifúngicos caracterizados por um anel pentagonal na estrutura molecular, o qual contém três átomos de carbono e dois de nitrogênio (imidazólicos), ou dois de carbono e três de nitrogênio (triazólicos). O primeiro subgrupo de azóis compreende o miconazol e o cetoconazol e o último, o fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol e ravuconazol. Os azólicos atuam sobre enzimas do citocromo P450 dos fungos, bloqueando a desmetilação do lanosterol e a síntese de ergosterol, o que altera a permeabilidade da membrana e a viabilidade fúngica. Também agem modificando a síntese de lipídeos e inativando enzimas do processo oxidativo dos fungos. Os azólicos, principalmente os imidazólicos, exercem ação apenas fungistática (PINTO *et al.*, 2019).

De acordo com Silva *et al.* (2012, p. 298):

A resistência aos antifúngicos é um fenômeno cada vez mais reconhecido e pode ser definida clinicamente como a persistência dos sinais e sintomas da infecção apesar da presença de um nível tolerável do medicamento. A resistência antifúngica pode estar presente sem uma exposição prévia ao antifúngico ou ainda ser adquirida, na qual a resistência se desenvolve em um organismo suscetível após um período de exposição ao agente antifúngico.

Conforme relatado pelo World Health Organization, resistência ao fluconazol é realmente mais comum em espécies de *C. não-albicans*, dentre as espécies de *Candida* clínicas a *C. glabrata* possui maior incidência de resistência aos azóis, possui uma susceptibilidade intrínseca diminuída à classe dos antifúngicos azóis, podendo também adquirir resistência de alto nível após exposição ao fármaco (WHALEY *et al.*, 2017).

Por se tratarem de antifúngicos com baixa toxicidade, os azóis são largamente utilizados pela população, isso pode ser influenciado também pelos padrões de prescrição de médicos para o tratamento de e profilaxia contra candidíase invasiva (WHALEY *et al.*, 2017).

Como consequência, o surgimento de resistências por parte dos fungos não é uma surpresa. A resistência aos azóis pode resultar de modificações quantitativas ou qualitativas de enzimas alvo, de acesso reduzido do fármaco ao alvo ou de uma combinação desses mecanismos. Modificações qualitativas em enzimas alvo resultam de mutações pontuais em *ERG11*, o gene responsável pela produção da 14 α -desmetilase, que é o principal alvo dos azóis. O outro mecanismo primário pelo qual as espécies de *Candida* resistem aos efeitos dos antifúngicos azólicos envolve o efluxo ativo da droga para fora da célula por meio da ativação de dois tipos de proteínas de transporte de efluxo codificadas pelos genes *MDR* ou *CDR* (SILVA *et al.*, 2012).

Os testes de suscetibilidade a antifúngicos (AFST) vêm se tornando cada vez mais importantes nos laboratórios de microbiologia clínica, dado o surgimento de resistências adquiridas em espécies de fungos como a *Candida*. Eles são usados com o objetivo de produzir valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM) de maneira confiável, para que possam ser usados para orientar a terapia do paciente, para a seleção do agente antifúngico ideal, para informar estudos epidemiológicos e rastrear as taxas de resistência aos antifúngicos (BERKOW; LOCKHART; OSTROSKY-ZEICHNER, 2020).

Os benefícios do AFST vão além da seleção de um agente antifúngico para terapia individualizada. Estudos epidemiológicos utilizam as taxas de resistência aos medicamentos usados para determinar perfis de suscetibilidade e terapia empírica para patógenos fúngicos de um determinado ambiente. Isso pode ser usado para estabelecer antibiogramas para um centro de saúde ou hospital e, por sua vez, definir a administração antifúngica institucional. Os testes de suscetibilidade também são valiosos no desenvolvimento de novos agentes antifúngicos (BERKOW; LOCKHART; OSTROSKY-ZEICHNER, 2020).

Os métodos de microdiluição são o padrão ouro, duas organizações, o Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade a Antibióticos (EUCAST) e o *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI) têm métodos padronizados para realizar testes de suscetibilidade aos antifúngicos (ALASTRUEY-IZQUIERDO *et al.*, 2015).

Ambos medem a atividade de antifúngicos expressa como a concentração inibitória mínima (CIM) de um medicamento antifúngico, que indica a concentração mínima necessária para inibir o crescimento de fungos (SANGUINETTI; POSTERARO, 2018).

Vários estudos já demonstraram que ambos os resultados obtidos pelos testes são comparáveis, apesar de possuírem algumas diferenças (ALASTRUEY-IZQUIERDO; CUENCA-ESTRELLA, 2012).

Os testes de referência não são os ideais para serem utilizados na rotina dos laboratórios clínicos e para o gerenciamento diário do paciente, sendo assim os testes comerciais são os mais indicados (ALASTRUEY-IZQUIERDO; CUENCA-ESTRELLA, 2012).

Os testes de discos são baratos e fáceis de configurar, sendo ideais para triagem. Podemos classificá-los de acordo com os critérios interpretativos do diâmetro para caspofungina, fluconazol e voriconazol em: suscetível, resistente, dose suscetível dependente e não-suscetível, correspondendo aos pontos de corte CIM (ALASTRUEY-IZQUIERDO *et al.*, 2015).

Os *breakpoints* (BPs) foram padronizados para algumas espécies de fungos e antifúngicos. Em ambos os métodos CLSI e EUCAST, esses BPs categorizam os isolados fúngicos em: suscetível (o medicamento é um tratamento adequado); resistente (o medicamento não é recomendado como tratamento) e intermediário (o medicamento pode ser um tratamento adequado, dependendo de certas condições) (ALASTRUEY-IZQUIERDO *et al.*, 2015).

Apesar de algumas diferenças entre os testes, atualmente observa-se concordância entre os pontos de interrupção CLSI e EUCAST (ALASTRUEY-IZQUIERDO *et al.*, 2015).

Os métodos comerciais também podem ser utilizados para determinar a suscetibilidade aos antifúngicos, como o Painel *Sensititre YeastOne* e o sistema Vitek 2, ambos baseados em métodos de microdiluição ou ensaios baseados em ágar e tiras de teste (E-Teste, bioMérieux, MIC, Oxoid) e discos impregnados com um único agente antifúngico. Para escolher o método comercial mais adequado, o laboratório deve estar ciente dos resultados das técnicas comerciais considerando a suscetibilidade de cada medicamento a um fungo específico, comparando os procedimentos do CLSI com aqueles do EUCAST (ALASTRUEY-IZQUIERDO *et al.*, 2015).

No método comercial *Sensititre Yeastone* é feita uma microdiluição colorimétrica, um painel que contém diluições duplas em série secas de até dez antimicóticos em poços individuais. A suscetibilidade é avaliada com base no crescimento ou inibição do isolado nos meios de cultura contendo agentes antimicóticos, um indicador colorimétrico que muda a cor do meio de azul para rosa caso haja crescimento fúngico, por uma reação de oxido-redução (ALASTRUEY-IZQUIERDO *et al.*, 2015).

O teste de sensibilidade Vitek é um teste automatizado de identificação de espécies de leveduras e teste de suscetibilidade antifúngica através da análise do crescimento da levedura. O sistema emprega cartões com 64 poços contendo alíquotas de anfotericina B, fluconazol, flucitosina e voriconazol e uma versão miniaturizada do método de diluição em caldo, e através de um sistema de software, avalia e interpreta os testes de sensibilidade de acordo com os pontos de corte clínicos do CLSI e com base nos valores de CIM do medicamento (ALASTRUEY-IZQUIERDO *et al.*, 2015).

Os métodos comerciais à base de ágar consistem de um gradiente pré-definido de concentrações de medicamentos antifúngicos em uma tira de plástico na qual é utilizada para determinar o CIM. As tiras de plástico estão disponíveis na bioMérieux (Etest) e *Liofilchem Diagnostici (MIC Test Strip)*. Aplicando a tira na superfície de ágar inoculado, o agente antifúngico é transferido e, após um tempo de incubação, uma elipse de inibição centrado ao longo da tira é formada (ALASTRUEY-IZQUIERDO *et al.*, 2015).

Resultados discrepantes nos testes comerciais devem ser confirmados por procedimentos de referência. Os métodos de EUCAST e CLSI também devem ser utilizados em estudos epidemiológicos, como avaliar agentes antifúngicos novos, novos testes de suscetibilidade a antifúngicos e conhecer o perfil de suscetibilidade de espécies fúngicas raras e emergentes (ALASTRUEY-IZQUIERDO; CUENCA-ESTRELLA, 2012).

Na época atual, onde a existência de fungos resistentes está cada vez mais frequente em todo mundo, a utilização de testes de suscetibilidade a antifúngicos deve ser incentivada. Em futuro próximo, os testes de suscetibilidade terão um papel muito importante na tomada de decisão de médicos na escolha da classe de antifúngicos a serem utilizados, visto que terá uma infinidade de novos agentes antifúngicos disponíveis, tornando a terapia mais precisa e individualizada,

minimizando a automedicação e o uso profilático e desordenado, conseqüentemente, o desenvolvimento de resistência fúngica (BERKOW; LOCKHART; OSTROSKY-ZEICHNER, 2020).

2 JUSTIFICATIVA

O rápido aumento na prevalência de infecções por *Candida*, sobretudo as espécies não albicans, vem acendendo um alerta aos profissionais da saúde sobre o constante aumento da resistência aos medicamentos utilizados na quimioterapia antifúngica. E, com os antifúngicos azólicos, o problema não é diferente. Fatores como a falta de disponibilidade de novas classes de medicamentos antifúngicos, bem como a automedicação e o uso generalizado dos antifúngicos de forma profilática e inespecífica, contribuem para o desenvolvimento da resistência fúngica.

O tema a ser tratado neste trabalho tem como finalidade elucidar a importância da resistência à classe dos antifúngicos azóis em espécies de *Candida* não-*albicans* no Brasil e em outros países, procurando auxiliar na melhor compreensão dos mecanismos que levam a esta resistência, contribuindo para a obtenção de informações úteis para um melhor manejo terapêutico do paciente.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Realizar revisão da literatura sobre testes de sensibilidade aos azólicos em espécies de *Candida* não *albicans*.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Descrever os casos de *Candida glabrata* que apresentaram testes de sensibilidade aos antifúngicos azólicos em trabalhos publicados no Brasil e em outros países;
- b) Descrever os casos de *Candida tropicalis* que apresentaram testes de sensibilidade aos antifúngicos azólicos em trabalhos publicados no Brasil e em outros países.
- c) Descrever os casos de *Candida parapsilosis* que apresentaram testes de sensibilidade aos antifúngicos azólicos em trabalhos publicados no Brasil e em outros países.
- d) Descrever os casos de *Candida krusei* que apresentaram testes de sensibilidade aos antifúngicos azólicos em trabalhos publicados no Brasil e em outros países.

4 METODOLOGIA

Este trabalho é uma revisão bibliográfica do tipo narrativa, e da pesquisa bibliográfica dos artigos de resistência de espécies de *Candida* não-*albicans* a azólicos no Brasil e em outros países, foi realizada uma pesquisa bibliográfica nos portais dos periódicos Capes, Scielo Brasil e PubMed. O intervalo da pesquisa compreendeu o período entre os anos de 2011 à 2021. As palavras-chave que foram pesquisadas: testes de sensibilidade à antifúngicos, resistência da *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* e *Candida krusei* a antifúngicos azólicos, *azole antifungal resistance mechanisms*, *Candida resistance to azoles*.

4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DE PUBLICAÇÕES

Foram incluídos na revisão bibliográfica, publicações que tinham relação com os objetivos específicos propostos, como trabalhos de testes a antifúngicos em *Candida*, descritos no Brasil e no Mundo, que envolvam avaliação de suscetibilidade aos antifúngicos azólicos, com o foco nas espécies de *Candida glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. krusei*. Não foram incluídos estudos fora do período de pesquisa ou que não apresentaram isolados das espécies de *Candida* não-*albicans* listadas nos objetivos específicos do trabalho, bem como os que não apresentaram testes de sensibilidade à antifúngicos azólicos.

5 REVISÃO DA LITERATURA

A partir da pesquisa realizada, foram encontradas 20 publicações com relatos de casos de espécies de *Candida não-albicans* em todo o mundo, no período entre 2011 e 2021. Os artigos são apresentados a seguir.

5.1 ARTIGO 1

Chen e colaboradores, em 2019, relaram um estudo observacional prospectivo conduzido por sete anos com pacientes adultos com *C. tropicalis* admitidos no *National Taiwan University Hospital* durante o dia primeiro de março de 2011 ao dia 31 de dezembro de 2017. Trezentos e quarenta e quatro isolados foram coletados de pacientes com uma média de idade de 62,8 anos, onde 201 eram homens e 143 eram mulheres, nos quais apresentaram os seguintes: transplante de órgãos, cirurgias de grande porte, UTI, uso de esteróides, cateter urinário e venosos, exposição a antifúngicos e antibióticos, entre outros. Os testes de sensibilidade aos antifúngicos foram realizados a pedido dos médicos. Dentre os agentes antifúngicos sistêmicos azólicos foram incluídos o fluconazol, voriconazol e posaconazol. A determinação dos valores de CIM do primeiro isolado de sangue de *Candida* de cada paciente foi realizada usando o painel de microdiluição colorimétrico, as contagens de CIM foram interpretadas de acordo com os pontos de corte clínicos propostos pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) para agentes antifúngicos; para posaconazol, foram usados pontos de corte propostos pelo Comitê Europeu de Teste de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST). Trezentos e quarenta e quatro isolados iniciais de sangue de *C. tropicalis* foram testados os perfis de suscetibilidade in vitro para os azóis listados anteriormente, 58 (16,9%) isolados que eram não-susceptível ao fluconazol e 10 (2,9%) isolados dos 344 foi susceptível dependente de dose e um isolado foi multirresistente a todos os azóis testados. Vale ressaltar que a taxa de resistência ao fluconazol aumentou de 6,7% em 2011 para 19,3% em 2017, com o tempo, os isolados de *C. tropicalis*, suscetíveis à dose-dependente do fluconazol, foram substituídos por isolados totalmente resistentes. O estudo concluiu que os clones resistentes de *C. tropicalis* parecem ter surgido em parte devido ao uso de agentes antifúngicos azólicos na agricultura, com a expansão entre os países promovida pelo

uso terapêutico em hospitais. O conceito de que não susceptível ao fluconazol *C. tropicalis* foi adquirido fora do hospital é sustentado pela falta de evidências de disseminação nosocomial. Esses achados enfatizam a importância da vigilância ativa de *C. tropicalis* resistente ao fluconazol na agricultura, hospitais e comunidade (CHEN *et al.*, 2019).

5.2 ARTIGO 2

Kaur e colaboradores, em 2020, relataram um estudo realizado em uma enfermaria pediátrica em 1º de janeiro de 2014 a 31 de dezembro de 2014 na Índia. Um estudo caso-controle retrospectivo foi realizado na enfermaria pediátrica para determinar as características clínicas e os fatores de risco para candidemia por *C. krusei*. Um total de 316 casos de candidemia foi diagnosticado nesse período. A maioria (58,8%, 86/316) dos casos tinha menos de 18 anos de idade, enquanto os adultos constituíam 41,2% (130/316) de casos. No geral, *C. krusei* (30,3%, 96/316) foi o isolado mais comum, seguido por *C. tropicalis* (27,8%, 88/316), *C. albicans* (14,8%, 47/316). Entre a população pediátrica ($n = 186$), *C. krusei* (44%, 82/186) foi a espécie mais prevalente, seguido por *C. tropicalis* (19,4%, 36/186), *C. albicans* (8,6%, 16/186), *C. parapsilosis* (4,3%, 8/186) e *C. glabrata* (0,5%, 1/186). A fungemia por *C. krusei* afetou significativamente o grupo pediátrico (44%, 82/186) em comparação com os adultos (10,8%, 14/130; $p < 0,001$). A idade média dos pacientes pediátricos foi de 13 dias (IQR = 6–28 dias), sendo a maioria do sexo masculino (70,7%, 58/82). Entre os 82 casos de *C. krusei*, 65 (79,3%, 65/82) eram neonatos e 72,3% (47/65) deles eram do sexo masculino. Fatores de risco significativos observados nos casos de candidemia por *C. krusei* incluíram doença gastrointestinal, uso prévio de antibióticos, principalmente exposição a carbapenêmicos quando comparados aos casos de candidemia por *C. pelliculosa*. Outros fatores de risco, como presença de malformações congênitas, admissão na UTI e ventilação mecânica, significativamente observados na candidemia por *C. tropicalis*, não tiveram associação com candidemia por *C. krusei*. A taxa de mortalidade hospitalar foi significativamente menor entre pacientes com candidemia por *C. krusei* em comparação com pacientes com candidemia por *C. tropicalis* [23% (17/74) vs. 42,9% (15/35)]. De 40 amostras ambientais coletadas em diferentes locais em enfermarias pediátricas, *C. krusei* foi isolado do

lavatório da enfermaria de emergência pediátrica. Outras espécies importantes de *Candida*, como *C. tropicalis* ($n = 11$), *C. albicans* ($n = 6$), *C. parapsilosis* ($n = 3$) e *C. glabrata* (2) também foram isoladas do ambiente e das mãos de profissionais de saúde pediátricos enfermaria de emergência. Os valores de CIM foram determinados para todos os isolados de *C. krusei* para o fluconazol, voriconazol, itraconazol e posaconazol, usando o método de microdiluição em caldo, de acordo com o protocolo M27-A3 do CLSI. Dos 82 isolados de *C. krusei*, entre o grupo de antifúngicos azólicos, todos os isolados tiveram CIM $\leq 0,5$ mg / L contra itraconazol, voriconazol e posaconazol, exceto dois isolados que apresentaram CIM ≥ 2 mg/L contra voriconazol (KAUR *et al.*, 2020).

5.3 ARTIGO 3

Rodrigues e colaboradores, em 2021, relataram isolados de 144 amostras de leveduras de pacientes, obtidos a partir de hemoculturas que foram submetidos ao Laboratório Estadual de Referência Instituto Adolfo Lutz entre 2017 e 2018, a partir de 22 hospitais públicos, incluindo hospitais gerais terciários (54,5%), hospitais de ensino (40,9%) e hospitais de doenças infecciosas (4,5%) distribuído em 14 cidades do Estado de São Paulo, Brasil. Os valores de CIM dos antifúngicos para todos os isolados foram determinados pelo método de microdiluição de caldo de referência de acordo com o CLSI para o fluconazol e voriconazol. A espécie *C. parapsilosis* representou 88,7% ($n = 47$), o complexo *C. albicans* foi o segundo mais frequente, representando 29,1% ($n = 42$), a espécie *C. glabrata* foi encontrada com uma frequência de 9,7% ($n = 14$). As frequências de outras espécies não pertencentes a um complexo de espécies foram: *C. tropicalis* 14,6% ($n = 21$) e *C. krusei* 2,8% ($n = 4$). A maioria dos isolados eram suscetíveis aos antifúngicos testados. Foi observada resistência ao fluconazol em *C. parapsilosis* (6,4%; 3/47), *C. glabrata* (28,6%; 4/14). Para voriconazol, resistência foi observada em *C. krusei* (25%; 1/4) e *C. glabrata* (28,6%; 4/14). Quatro isolados de *C. glabrata* (28,6%; 4/14), um de *C. tropicalis* (4,8%; 1/21), exibiram valores de CIM mínimos elevados para fluconazol e voriconazol. A porcentagem de cepas resistentes ao fluconazol e voriconazol. Embora *C. albicans* e *C. parapsilosis* permanecem as espécies mais frequentes no estado de São Paulo. Além disso, foi destacado o surgimento de *C. glabrata* no Brasil e, notadamente, o número significativo de cepas associadas a concentrações

inibitórias mínimas elevadas para fluconazol e voriconazol (RODRIGUES *et al.*, 2021).

5.4 ARTIGO 4

Vasquez-Zamora e colaboradores, em 2020, relataram um estudo observacional, transversal e analítico foi realizado entre fevereiro de 2018 e maio de 2019, os microrganismos foram isolados de amostras clínicas de urina, sangue, líquido peritoneal e secreção traqueal. Essas amostras foram provenientes de pacientes internados em unidades de terapia intensiva: unidade de terapia intensiva (UTI) e unidade de terapia intermediária (UTIN) do Hospital Regional de Lambayeque (HRL), que é um hospital terciário do norte do Peru. Foram revisadas 232 amostras com isolados de microrganismos de pacientes nas quais se observou que a frequência de *Candida* não-*albicans* foi de 19,82% (46). Dentre estas, a espécie mais frequente foi *C. tropicalis* com 67,39% (31), seguida da espécie *C. glabrata* com 17,39% (8), *C. parapsilosis* com 10,86% (5) e *C. krusei* 4,34% (2). A frequência de *C. albicans* foi de 11,20% (26 casos). A maioria dos pacientes era do sexo feminino, com 26 casos (56,52%) e ter 60 anos ou mais com 36,95% (37 pacientes). Além disso, quanto ao tipo de amostra, determinou-se que o maior percentual de isolados foi encontrado na urina com predomínio de *C. tropicalis* (58,1%), seguido de *C. glabrata* (25%) e *C. parapsilosis* (20,00%); enquanto nas amostras de secreção traqueal a espécie mais frequente foi *C. tropicalis* (32,2%), em segundo lugar ficou *C. glabrata* (37,5%) e, por fim, *C. parapsilosis* (60%). A última espécie não foi isolada em amostras de sangue. O teste de sensibilidade aos antifúngicos foi realizado pelo método Kirby-Bauer. A interpretação da sensibilidade dos pontos de corte foi realizada de acordo com as indicações do documento CLSI M44-A2: para o fluconazol um halo igual ou maior que 19 mm foi considerado sensível e como resistente a um halo menor ou igual a 14 mm; para o voriconazol, maior ou igual a 17 mm foi considerado sensível e menor ou igual a 13 mm como resistente. No teste de susceptibilidade antifúngica de *Candida* não-*albicans* versus fluconazol e voriconazol, nove amostras (19,56%) apresentaram resistência ao fluconazol e dez (21,73%) ao voriconazol. A resistência observada ao fluconazol foi: *C. tropicalis* (2/31), *C. glabrata* 2/8, *C. parapsilosis* (3/5) e *C. krusei* (2/2). Para o voriconazol a resistência observada foi *C. tropicalis* (5/31),

C. glabrata (3/8), *C. parapsilosis* (1/5), *C. krusei* (1/2). As espécies *C. tropicalis* e *C. glabrata* foram as predominantes no estudo. Os pacientes desta pesquisa apresentaram dois fatores de risco pelo simples fato de estarem na UTI e na UTIN, o primeiro foi o uso de cateteres, situação em que *C. tropicalis* aproveita a formação de biofilmes e assim ambas as espécies podem causar infecção e, em segundo lugar, antibioticoterapia prévia, que diminui a microflora intestinal normal, que em condições normais, controla a proliferação de *C. glabrata*. Foi concluído que a frequência de *Candida* spp. (não-*albicans*) é alta em pacientes em unidades de cuidados intensivos do Hospital Regional de Lambayeque, o que pode aumentar o risco de morbidade e mortalidade. Da mesma forma, essas espécies apresentam alta resistência aos antifúngicos fluconazol e voriconazol, por isso é importante considerar esse tipo de levedura nas infecções oportunistas e o uso racional de antifúngicos no tratamento desses pacientes (VÁSQUEZ-ZAMORA *et al.*, 2020).

5.5 ARTIGO 5

Megri e colaboradores, em 2020, relataram um estudo de vigilância de base epidemiológica retrospectiva e coletando isolados de hemocultura de sete hospitais em Argel, entre os anos de 2016 à 2019. Para identificar a fonte de infecção, foi realizada triagem ambiental nas mãos de profissionais de saúde e em áreas de alto contato. *Candida tropicalis* (19/66) foi a principal causa de candidemia nesses sete hospitais, seguida por *Candida parapsilosis* (18/66), *Candida albicans* (18/66) e *Candida glabrata* (7/66). O fluconazol foi o principal antifúngico utilizado (12/51); 41% dos pacientes (21/51) não receberam nenhum tratamento sistêmico. *C. parapsilosis* foi isolada principalmente das mãos de profissionais de saúde (7/28), e várias leveduras foram coletadas em áreas de alto toque (11/47), *C. parapsilosis* e *C. glabrata*. Os dados de digitação revelaram transmissão inter-hospitalar em duas ocasiões para *C. parapsilosis* e *C. glabrata*, e o mesmo clone de *C. parapsilosis* infectou dois pacientes no mesmo hospital. Somente isolados de *C. tropicalis* foram resistentes ao fluconazol ($\geq 8 \mu\text{g} / \text{ml}$) (6/19). Para determinar os valores de CIM de cada espécie, o método de microdiluição em caldo usando CLSI-M27/A3 foi seguido, AFST incluiu os seguintes antifúngicos azólicos; fluconazol, voriconazol e itraconazol. No total, 66 amostras de leveduras foram isoladas no sangue de 51 pacientes (homens (28/51; 54,9%), mulheres (19/51; 37,2%) (sem

dados para quatro pacientes). Adultos (26/51; 51%) e crianças (23/51; 45,1%) adquiriram candidemia quase igualmente. Espécies de leveduras foram isoladas em quase um terço das mãos dos profissionais de saúde (9/28), entre as quais 77,7% eram *C. parapsilosis* ($n = 7$). *C. parapsilosis* e *C. glabrata* foram suscetíveis a todos os antifúngicos testados. Resistência ao fluconazol foi observado para 31,5% dos isolados de *C. tropicalis* ($n = 6$; CIM \geq 8 μ g/ml) e 50% apresentaram resistência cruzada aos três medicamentos azólicos testados: 83,3% para fluconazol e itraconazol ($n = 5$; CIM $>$ 0,5 μ g/ml), e 66,6% para fluconazol e voriconazol ($n = 4$; CIM \geq 1 μ g/ml). A avaliação dos prontuários médicos de pacientes infectados com isolados resistentes ao fluconazol mostrou que três pacientes receberam fluconazol, enquanto um deles não recebeu nenhum antifúngico em geral ou azólicos em particular durante sua hospitalização. Isolados das mãos de profissionais de saúde foram todos suscetíveis a todos os antifúngicos testados. *Candida tropicalis* com uma taxa de mortalidade de 81,2% apresentou a maior taxa de resistência ao fluconazol. O estudo ressaltou a espécie *C. parapsilosis* sem uma fonte óbvia de infecção, bem como a transmissão inter-hospitalar de *C. glabrata* e *C. parapsilosis*. Os autores observaram que os fatores de risco mais comuns foram neutropenia, leucemia e cirurgias abdominais (MEGRI *et al.*, 2020).

5.6 ARTIGO 6

Arastehfar e colaboradores, em 2020, relataram 64 isolados de sangue de *C. tropicalis*, de setembro de 2014 à fevereiro de 2019, de pacientes com candidemia internados em dez hospitais em três grandes cidades do Irã (Mashhad, Shiraz e Teerã). O teste de susceptibilidade a antifúngicos seguiu o protocolo CLSI M27-A3 / S4. Os agentes antifúngicos azólicos testados foram fluconazol, voriconazol e itraconazol. Sessenta e quatro isolados de *C. tropicalis* foram recuperados de 62 pacientes, 42% ($n = 26$) dos quais eram homens e 58% ($n = 36$) mulheres, com idade média de 37 anos (dois meses a 90 anos). A resistência ao voriconazol (CIM \geq 1 μ g / ml) e ao fluconazol (CIM \geq 8 μ g / ml) foi observada em sete (10,93%, 7/64) e quatro (6,25%, 4/64) isolados, respectivamente. Além disso, alguns isolados denotaram VRZ-I (0,25 \leq CIM \geq 0,5 μ g / ml, $n = 18$; 18/64) e FLZ-SDD (CIM = 4 μ g / ml, $n = 7$; 7/64) enquanto dois foram NWT para ITZ (CIM $>$ 0,5 μ g / ml, $n = 2$; 2/64). Três isolados foram resistentes a \geq 2 drogas azólicas (4,7%); um mostrou

resistência a todos os fármacos azólicos testados (1,6%); e dois eram de resistência cruzada a FLZ e VRZ (3,2%). Os pacientes incluídos no presente estudo apresentavam fatores de risco comuns para o desenvolvimento de candidemia, como inserção de cateter venoso central, pré-exposição a antibióticos, ventilação mecânica e cirurgia abdominal. Entre os azólicos testados neste estudo, foi observada maior nível de resistência ao voriconazol ($n = 7$, 7/64), seguido pelo fluconazol ($n = 4$, 4/64) e itraconazol ($n = 2$, 2/64). Embora a exposição prévia e prolongada seja o principal fator determinante para o surgimento de isolados resistentes a antifúngicos, surpreendentemente, os autores não encontraram nenhuma associação entre resistência ao fluconazol e a exposição anterior ao fluconazol, uma vez que os pacientes infectados com isolados de fluconazol resistente não receberam fluconazol 90 dias antes da manifestação da candidemia. Os autores sugerem que as condições do hospedeiro desencadearam vias alternativas que levam à resistência ou as cepas resistentes ao azol foram adquiridas das mãos de profissionais de saúde, além da possível ligação entre a profilaxia antibiótica e resistência ao fluconazol. Os autores presumiram então que os pacientes possam ter adquirido infecções de amostras que adquiriram resistência aos azólicos no ambiente, através de fungicidas utilizados na agricultura (ARASTEHFAR *et al.*, 2020).

5.7 ARTIGO 7

Al-Musawl e colaboradores, em 2021, relataram um estudo conduzido no Hospital King Fahd da Universidade Al-Khobar, Arábia Saudita. Foram avaliados os dados do prontuário dos pacientes e os resultados microbiológicos disponíveis no sistema de informações do laboratório. O teste de suscetibilidade foi realizado em todas as cepas usando o sistema automatizado VITEK 2 durante o período do estudo e foi interpretado com base nos pontos de interrupção do FDA/CLSI, foram testados o fluconazol e o voriconazol. No total, foram incluídos 156 episódios de candidemia (51 pacientes pediátricos e 105 adultos), dos quais 72 casos (46,2%) eram do sexo feminino e 84 pacientes (53,8%) do masculino. Sessenta e um casos (38,6%) desenvolveram fungemia em unidades de terapia intensiva de adultos, pediátricos e neonatos. Apenas um caso foi detectado em um paciente que deu entrada no pronto-socorro e os 96 casos restantes (60,8%) eram pacientes

internados. Seis espécies de *Candida* foram identificadas em 156 infecções da corrente sanguínea na seguinte ordem decrescente: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *Candida glabrata*, *C. krusei* e um único caso de *C. lusitanae*, isolado de um recém-nascido pré-termo. Uma tendência decrescente foi observada para *C. krusei* ao longo dos anos, enquanto uma tendência crescente foi observada para *C. glabrata*. Em relação aos testes de susceptibilidade antifúngica ao longo de sete anos, apenas resistência ao fluconazol (14,8%) foi detectada pelo VITEK 2, no caso das espécies não *albicans* a *C. tropicalis* (13,5%), *C. parapsilosis* (16,6%) e *C. glabrata* (7,7%). A idade mediana da infecção da corrente sanguínea por *C. glabrata* neste estudo (65 anos). *C. parapsilosis* tendeu a infectar pacientes mais jovens e foi a etiologia dominante das infecções pediátricas por *Candida* na corrente sanguínea, *C. tropicalis* foi o segundo isolado mais frequente de adultos neste estudo. Foi concluído que *Candida* não-*albicans* representou a maioria das infecções da corrente sanguínea por *Candida* de 2012 à 2018, com uma taxa geral de resistência ao fluconazol de 14,8% (AL-MUSAWI *et al.*, 2021).

5.8 ARTIGO 8

Zeng e colaboradores, em 2021, relataram amostras coletadas de janeiro a dezembro de 2018 no Terceiro Hospital Afiliado da Universidade Sun Yat-sen – Hospital Yuedong, China. Amostras de pacientes internados e ambulatoriais, incluindo escarro, urina, fezes, sangue, bile, líquido cefalorraquidiano e secreção retida no cateter traqueal, foram coletadas de 9.430 pacientes com diagnóstico de doenças internas, e um total de 179 cepas de fungos invasivos foram isoladas. Realizou-se o teste de suscetibilidade utilizando a tira de suscetibilidade ao fungo *ATB Fungus 3*. Um total de 179 pacientes com infecção fúngica (49 mulheres, 130 homens) foi incluído. Desses, 34,64% dos pacientes ($n = 62$) estavam no departamento respiratório, 21,79% dos pacientes ($n = 39$) estavam na unidade de terapia intensiva (UTI) e 9,50% dos pacientes ($n = 17$) estavam no departamento de hepatologia. As amostras isoladas foram principalmente de *Candida*, que representou 90,5% (162). Entre as espécies de *Candida* não-*albicans*, a *Candida krusei* representou 6,15%, *Candida glabrata* representou 5,59%, *Candida parapsilosis* representou 3,91% e *Candida tropicalis* representou 3,91%. A taxa de resistência de *C. tropicalis* para fluconazol e itraconazol foi de 41,43%. Além disso, a

espécie *C. parapsilosis* foi relativamente sensível aos azólicos. Quando comparados com a *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. glabrata* e *C. tropicalis* foram menos suscetíveis ao fluconazol e itraconazol. A resistência de *C. krusei* ao fluconazol foi da ordem de 100%, devido à resistência natural. Segundo os autores, o uso frequente de fluconazol e itraconazol no tratamento de fungos invasivos poderia ter sido a causa do aumento da resistência aos medicamentos (ZENG *et al.*, 2021).

5.9 ARTIGO 9

Halteet e colaboradores, em 2020, relataram um estudo conduzido nos Hospitais King Faisal Specialist em Taif, Arábia Saudita. Um total de 550 amostras foi coletado de mulheres pós-menopáusicas com diabetes, com idade entre 45-55 anos e sintomas de candidíase vulvovaginal, entre setembro de 2017 e abril de 2018. Cerca de 51 isolados foram identificados como *C. albicans* (59,3%), 21 foram *C. glabrata* (24,41%) e 14 foram *C. krusei* (16,27%), sem diferenças significativas entre as faixas etárias. Um total de 24 espécies de *Candida*, incluindo 18 *C. albicans*, 4 *C. glabrata* e 2 *C. krusei*, foi examinado quanto à sua suscetibilidade a seis agentes antifúngicos usando o sistema VITEK 2. Os resultados de suscetibilidade antifúngica indicaram que três isolados de *C. glabrata* foram sensíveis a todos os agentes antifúngicos testados e um isolado de *C. krusei* apresentou resistência a todos os agentes antifúngicos testados, e o outro isolado de *C. krusei* apresentou resistência apenas ao fluconazol. Neste estudo, os níveis de resistência de *C. glabrata* e *C. krusei* ao fluconazol foram 0% (0/4) e 100% (2/2), respectivamente, indicando que *C. glabrata* apresentou uma alta suscetibilidade a este antifúngico (HALTEET *et al.*, 2020).

5.10 ARTIGO 10

Menezes e colaboradores, em 2020, relataram um estudo realizado em hospital de alta complexidade, no Triângulo Mineiro, Minas Gerais, Brasil. O hospital possui 520 leitos, sendo 20 pertencentes à UTIN. As amostras estudadas foram coletadas entre março de 2016 e maio de 2017, em ambiente da UTIN (superfícies inanimadas), mucosa perianal e oral, mãos e corrente sanguínea. A coleta de amostras de superfícies inanimadas, mucosa e mãos foi realizada quando houve

algum caso de candidemia em um recém-nascido hospitalizado positivo para *Candida* spp. em hemocultura. O teste de susceptibilidade ao fluconazol, foi feita pelo método de microdiluição em caldo. Foram identificados 17 isolados de *C. parapsilosis*, dos quais sete (41,1%) eram do ambiente da UTIN, um (5,9%) da mãe do recém-nascido e nove (53%) amostras de seis recém-nascidos. Dos seis recém-nascidos que tiveram hemocultura positiva (35,3% dos isolados) para *C. parapsilosis*, dois também foram positivos para amostra de mucosa oral (11,7% dos isolados) para o mesmo microrganismo. Essa espécie também foi isolada das mãos da mãe de um recém-nascido com candidemia por *C. parapsilosis*. Um isolado ambiental teve concentração inibitória mínima acima de 64 µg/mL para o fluconazol, sendo, portanto, resistente. *C. parapsilosis* resistente aos azólicos está surgindo em hospitais brasileiros, causando surtos em UTIs adultos; há relatos de permanência do isolado nessas unidades por até dois anos. Além disso, sugere-se que *C. parapsilosis* seja capaz de persistir em superfícies plásticas de saúde por até 28 dias. Assim, o isolamento de *C. parapsilosis* do ambiente da UTIN em estudo, que produz biofilme e é resistente ao fluconazol, chama atenção porque o fluconazol é a melhor escolha para o tratamento da candidíase invasiva e porque esse microrganismo pode permanecer na UTIN por um longo período ou ser transportados para neonatos e outros hospitais, causando infecções graves. Além disso, a presença desse microrganismo resistente na pia da higiene foi sugestiva que essa espécie tenha vindo das mãos de um profissional que ali trabalhava (MENEZES *et al.*, 2020).

5.11 ARTIGO 11

Villacis, Tandazo, Silveiro, em 2020, relataram um estudo utilizado o método colorimétrico *Integral System Yeast Plus* e culturas microbiológicas foram aplicados para identificar as espécies de *Candida* em gestantes atendidas no hospital em estudo, o desenvolvimento e análise das amostras foram realizados nos meses de fevereiro a abril de 2019. A população foi composta por 506 gestantes no terceiro trimestre de gestação, atendidas mensalmente no ambulatório do Hospital. A amostra foi composta por 100 gestantes entre 19 e 30 anos que apresentaram corrimento vaginal com diagnóstico de Candidíase. As espécies associadas à candidíase vulvovaginal isoladas das 100 gestantes atendidas no Hospital

mostraram que *Candida Albicans* é a maior espécie isolada nas amostras de secreções vaginais, a segunda espécie pertencente aos não-*albicans* isolados no estudo foi *Candida glabrata*, e isolados menos predominantes foram *Candida krusei*, *Tropicalis* e *Candida parapsilosis*. A distribuição das espécies de *Candida* segundo as faixas etárias das gestantes atendidas no Hospital mostrou que a maior distribuição foi na faixa etária 23-26 anos (59%), seguida da faixa 19-22 anos (28%) e 27-30 anos (13%). Em relação a susceptibilidade e resistência avaliada por meio do kit *Integral System Yeast Plus*, aos azóis por meio das espécies de *Candida* não *albicans*. Os 19 casos encontrados de *Candida glabrata* revelaram que são suscetíveis ao econazol (2µg/ml), cetoconazol (0,5µg/ml), miconazol (1µg/ml), Itraconazol (1µg/ml), voriconazol (2µg/ml), enquanto a maior resistência de *Candida glabrata* foi para clotrimazol (1ug/ml) e fluconazol (4mg/L). Dos cinco casos de *Candida krusei* observados revelou que eles são sensíveis ao miconazol (1µg/ml), ao voriconazol (2µg/ml). Enquanto apresentou alta resistência ao cetoconazol (0,5µg/ml), itraconazol (1µg/ml) e fluconazol (4m/L). Os três casos encontrados de *Candida tropicalis*, revelaram susceptibilidade ao cetoconazol (0,5µg/ml), clotrimazol (1µg/ml), miconazol (1µg/ml), itraconazol (1µg/ml), é resistente à econazol (2µg/ml) e fluconazol (4mg/L). E um caso encontrado de *Candida parapsilosis* revelou sensibilidade em econazol (2µg /ml), clotrimazol (1ug/ml), miconazol (1µg/ml), Itraconazol (1µg/ml), apresentou sensibilidade intermediária ao antifúngicos cetoconazol (0,5µg/ml) e resistência ao voriconazol (2µg/ml) e fluconazol (4ml/L) (VILLACÍS; TANDAZO; SILVERIO, 2020).

5.12 ARTIGO 12

Benedetti e colaboradores, em 2019, relataram em uma Amostras de saliva coletada de 90 pacientes ambulatoriais, incluindo 40 pacientes diabéticos (12 homens e 28 mulheres), 19 receptores de transplante renal (9 homens e 10 mulheres) e 31 pacientes imunocompetentes (3 homens e 28 mulheres; grupo controle). Dentre os 70 isolados utilizados neste estudo, 58 foram identificados como *Candida albicans*, seis como *Candida glabrata* e oito como *Candida tropicalis*. As amostras foram testadas no E-Test Kit (bioMerieux, França), de acordo com o protocolo CLSI. Todos os isolados com valores de CIM $\leq 8 \mu\text{g} / \text{mL}$ foram classificados como suscetíveis ao fluconazol. Os valores médios de CIM foram

maiores para a espécie *C. glabrata* ($p = 0,02$), a CIM média foi de 1,43 µg/mL para *C. albicans*, 1,71 µg/mL para *C. tropicalis* e 3,0 µg/mL para *C. glabrata*. Todos os isolados (70) foram classificados como suscetíveis ao fluconazol, com $CIM \leq 8$ µg/mL. No entanto, foram observadas diferenças significativas nos intervalos de suscetibilidade, com isolados do grupo de controle exibindo maior suscetibilidade ao fluconazol do que isolados oriundos de pacientes diabéticos e transplantados renais. Essa maior suscetibilidade de isolados do grupo controle pode estar relacionada à ausência de uso contínuo de fluconazol, que poderia induzir nas amostras de *Candida*. Em contraste, os maiores valores de CIM de fluconazol de cepas isoladas de pacientes transplantados podem estar relacionados ao contato frequente com pacientes hospitalares, o que facilita a colonização oral por cepas menos suscetíveis. Outro fator determinante para essa menor suscetibilidade pode ser o alto nível de estresse celular desse grupo, causado pela exposição a outras drogas, como quimioterápicos, corticosteroides e antibióticos, que demonstraram ativar mecanismos de resistência em leveduras. Além disso, os autores observaram diferença nos valores médios de CIM de fluconazol entre as diferentes espécies de *Candida*. Os menores valores de CIM de fluconazol foram observados em *C. albicans*, seguido por *C. tropicalis* e, em seguida, *C. glabrata*. Essas diferenças podem estar relacionadas a fatores intrínsecos específicos de cada espécie. No caso de isolados de *C. glabrata*, a tolerância relativamente alta ao fluconazol é suportada pela ausência de quaisquer mutações no gene *ERG11*, sugerindo que a maior tolerância pode ser uma característica comum desta espécie. Embora o uso terapêutico e profilático de fluconazol seja generalizado, isolados de *Candida* resistentes ao fluconazol não foram observados neste estudo. No entanto, os valores de CIM de fluconazol foram maiores para isolados de pacientes diabéticos e transplantados renais em comparação com o grupo de controle (BENEDETTI *et al.*, 2019).

5.13 ARTIGO 13

Castillo-Martinez e colaboradores, em 2018, relataram um estudo transversal prospectivo foi realizado em 30 crianças e adolescentes com infecção pelo HIV, entre 2 e 19 anos de idade, durante 2014. Todos os pacientes no momento de sua avaliação estavam institucionalizados em um orfanato para menores com infecção

pelo HIV, o atendimento e o acompanhamento médico ficaram a cargo do Serviço de Infectologia e Pediatria do Hospital Geral de Tijuana, México. Para o isolamento das espécies de *Candida*, amostras da mucosa oral total foram coletadas com swab estéril em meio de transporte Stuart e transferidas para o Laboratório. Os valores de CIM de fluconazol, itraconazol e voriconazol foram determinados com a galeria de testes *ATB Fungus 3™* (BioMérieux, França), com os padrões de suscetibilidade e interpretação dos pontos de corte clínicos do CLSI para caldo microdiluição. Foram analisadas 30 amostras de mucosa oral de 20 crianças e 10 adolescentes. *Candida* spp. Pode estar isolada em 15 deles: 6 homens (20%) e 9 mulheres (30%). Idade média: 8,8 anos (DP \pm 6,2) e prevalência de 50%. Seis espécies de *Candida* foram identificadas: dentre elas *C. glabrata* (33%), *C. krusei* (13%) e *C. tropicalis* (7%). Fluconazol com concentração inibitória mínima maior que 64 $\mu\text{g/mL}$ em 10 (66%) cepas ($p = 0,015$). Em relação aos fatores associados à resposta aos antifúngicos, observou-se que não há diferença na CIM de, FCA e ITR ($p > 0,05$) entre as espécies colonizadoras e isoladas nos casos de candidíase. Um valor de CIM de VOR $\leq 0,125 \mu\text{g} / \text{mL}$ foi encontrado nas duas espécies de crianças sem HAART e CIM superior em espécies de crianças com HAART ($p = 0,029$). Diferenças na resposta ao RVO foram observadas associadas ao tempo de terapia CIM acima de $0,25 \mu\text{g} / \text{mL}$ após dois anos de tratamento ARV ($p = 0,012$). As espécies prevalentes foram *C. glabrata* (33%), seguida de *C. albicans* (27%). Neste estudo, uma frequência maior foi encontrada para *C. glabrata* (CASTILLO-MARTÍNEZ *et al.*, 2018).

5.14 ARTIGO 14

Lima e colaboradores, em 2017, relataram um estudo realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, no período de maio de 2011 a abril de 2012. As amostras foram isoladas em Chromagar. A determinação da concentração inibitória mínima foi realizada pelo sistema automatizado Vitek 2 (bioMérieux) com os seguintes antifúngicos azólicos: fluconazol e voriconazol. Os pontos de corte dos valores de CIM para fluconazol e voriconazol, foram determinados pelo documento M27-S4 do CLSI. Durante o período do estudo, 106 pacientes adultos foram diagnosticados com candidúria; 58 (54,7%) pacientes eram do sexo feminino e 48 (45,3%) do masculino. A idade dos

pacientes variou de 19 a 93 anos, com mediana de 68 anos. Doze (11,3%) pacientes tinham entre 18 e 30 anos, 25 (23,6%) entre 31 e 60 anos e 69 (65,1%) tinham mais de 60 anos. Em relação ao ambiente hospitalar, 33 pacientes (31,1%) foram internados na UTI, 33 (31,1%) em atendimento médico de emergência, 20 (19,0%) em enfermarias clínicas médicas internas, oito (7,5%) na unidade coronariana, cinco (4,7%) para as unidades cirúrgicas, quatro (3,8%) para a maternidade, dois (1,9%) para a enfermaria infecciosa e um paciente (0,9%) para a unidade renal. As espécies de *Candida* não *albicans* predominaram, ocorrendo em 64 (60,4%) pacientes. As espécies *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. glabrata* foram as mais isoladas, respondendo por 87,7% de todas as infecções. A frequência de casos de *C. albicans* (39,6%) e *C. tropicalis* (31,1%) não diferiu entre si, e foram mais frequentemente encontrados do que *C. glabrata* (17,0%) ($[C. albicans = C. tropicalis] > C. glabrata$). Todos os isolados apresentaram valores de CIM= 0,012 µg / mL para voriconazol; portanto, eles foram considerados suscetíveis. Em relação ao fluconazol, *C. krusei* e todos os isolados de *C. glabrata* apresentaram valores de CIM compatíveis com as categorias suscetível dose-dependente ou resistentes. No entanto, o número médio de *C. glabrata* isolado de pacientes de UTI foi maior do que o número obtido de pacientes internados em todas as outras enfermarias do hospital (22,7% versus 7,5%, respectivamente). Este estudo revelou maior proporção de isolados de *Candida* não-*albicans* em amostras de urina, o que aponta para o surgimento de cepas resistentes ao fluconazol em nosso hospital. Houve maior frequência de candidúria em mulheres e a maioria dos pacientes do estudo tinha mais de 60 anos de idade. As espécies não-*albicans* também foram suscetíveis aos fármacos testados, exceto *C. krusei*, que é intrinsecamente resistente ao fluconazol. Além disso, todos os isolados de *C. glabrata* também foram resistentes ou suscetível dependente da dose a este azol. Houve maior frequência de candidúria em mulheres. Alguns relatos têm demonstrado que essa mudança no perfil de suscetibilidade ao fluconazol pode ser consequência do uso indiscriminado desse antifúngico em ambientes nosocomiais (LIMA *et al.*, 2017).

Goulart e colaboradores, em 2016, relataram um estudo utilizando isolados de *Candida* cultivados de swabs vaginais obtidos de 166 pacientes. Os testes de suscetibilidade aos antifúngicos cetoconazol e fluconazol foram realizados, usando o método de microdiluição de acordo com o protocolo de referência M27A3 do CLSI. As amostras foram coletadas no período de setembro de 2012 a junho de 2013. As participantes foram atendidas em unidades básicas de saúde da família do município de Rondonópolis (MT). Do total, 118 (71%) eram assintomáticas e 48 (29%) sintomáticas para candidíase vulvovaginal. A frequência de *Candida* spp. na população estudada foi de 30% (50/166), sendo 28% (33/118) no grupo de mulheres assintomáticas e 35% (17/48) entre as sintomáticas. Após análises microbiológicas foram obtidos 58 isolados, pois oito mulheres abrigavam duas espécies de *Candida*, das quais foram identificados quatro casos de *C. tropicalis* em associação com *C. glabrata* e quatro de *C. albicans* com *C. glabrata*. *C. albicans* foi a espécie mais prevalente (50%), seguida por *C. glabrata* 19 (33%) e *C. tropicalis* 10 (17%). Os ensaios com fluconazol mostraram 60,3% (35/58) de S isolado, 38% (22/58) SDD e 1,7% (1/58) R. Uma porcentagem de 96,6% (56/58) das cepas foram suscetíveis a cetoconazol e 3,4% (2/58), resistente. A resistência ao fluconazol foi observada em um isolado de *C. tropicalis*, e ao cetoconazol, em uma amostra de *C. albicans* e em outra de *C. glabrata*. A *C. glabrata* foi a segunda espécie mais comumente encontrada na população de estudo. Casos de resistência antifúngica aos azóis na candidíase vaginal são raros, diferentemente da candidíase oral. Neste estudo foi observada taxa de resistência ao fluconazol de 1,7% (um isolado de *C. tropicalis*), o que foi consistente com outras pesquisas que indicam alta suscetibilidade de isolados vaginais de *Candida* a este antifúngico. Também foi observado que o cetoconazol foi ativo contra 96,6% das amostras (GOULART *et al.*, 2016).

5.16 ARTIGO 16

Sousa e colaboradores, em 2014, relataram um estudo realizado com o objetivo de determinar a frequência de espécies de *Candida* isoladas da urina, no período de janeiro a outubro de 2013, no município de Jataí, Goiás. Neste período, foram realizados 1.215 exames de urina em pacientes de ambos os sexos, com predomínio do sexo feminino (93,8%), com idade entre dois e 82 anos, com predomínio de pacientes entre 20 e 60 anos (62,5 %). O teste de difusão em ágar ou

teste de sensibilidade antifúngica foi realizado de acordo com o documento M44-A2 do CLSI. Foram avaliados os antifúngicos azólicos entre eles o fluconazol (25 µg), cetoconazol (50 µg) e o itraconazol (10 µg). *Candida albicans* foi a espécie mais prevalente, representando 69,3% das amostras, seguida por *C. glabrata* (12,9%), *C. krusei* (8,1%), *C. tropicalis* (4,8%) e *Candida* sp. (4,8%). Desse total, 56 (94,9%) eram suscetíveis ao antifúngico cetoconazol. As espécies foram mais resistentes ao fluconazol (54,2%) e itraconazol (55,9%). A análise estatística mostrou diferenças significativas nas taxas de resistência de *C. albicans* e *C. glabrata* ao itraconazol e fluconazol, e também entre as taxas de resistência das espécies *C. albicans* e *C. krusei*. Neste estudo, 87,5% das espécies de *C. glabrata* foram resistentes ao fluconazol e 100% dos isolados de *C. krusei* foram resistentes a esse antifúngico (SOUSA *et al.*, 2014).

5.17 ARTIGO 17

Albuquerque e colaboradores, em 2013, relataram um estudo, com um total de 223 amostras isoladas consecutivamente entre janeiro e junho de 2011. Isolados tanto de pacientes hospitalizados (n = 94) como ambulatoriais (n = 129) foram incluídos no estudo. Os isolados foram identificados por métodos convencionais como tubo germinativo, microcultura, ágar cromogênico e API 32C. Os testes de sensibilidade antifúngica para os antifúngicos azólicos, fluconazol e voriconazol foram realizados de acordo com o protocolo CLSI M27A3. As cepas foram isoladas de corrimento vaginal (51,6%), trato respiratório inferior (24,7%), urina (20,2%), feridas (1,8%), sangue (0,9%), fluido peritoneal (0,4%) e unhas (0,4%). Em pacientes hospitalizados, as espécies de *Candida* foram recuperadas principalmente das vias aéreas (50,5%), incluindo lavagem brônquico-alveolar e aspirado traqueal e amostras de urina (41,1%), enquanto em cepas de pacientes ambulatoriais foram isoladas principalmente de corrimento vaginal (87,6%). A espécie mais frequentemente isolada foi *C. albicans* (84,8%), tanto em pacientes hospitalizados como ambulatoriais, seguida de *C. glabrata* (7,6%), *C. tropicalis* (2,7%), *C. parapsilosis* (2,2%), e outros como a *C. krusei* (1,8%). Um maior número de espécies não-*albicans* foi encontrado em pacientes ambulatoriais; sendo *C. glabrata* a mais frequente neste grupo. Por outro lado, *C. tropicalis* e *C. parapsilosis* foram isolados de pacientes hospitalizados. *Candida albicans* é a espécie mais

frequente em todas as faixas etárias, tanto em pacientes ambulatoriais quanto em pacientes hospitalizados, enquanto *C. glabrata* foi isolada apenas em pacientes com mais de 15 anos. Por outro lado, *C. parapsilosis* foi isolado apenas em pacientes adultos hospitalizados. Todos os isolados de *C. glabrata* neste estudo foram suscetíveis de acordo com os pontos de corte atuais do CLSI e nenhuma amostra resistente foi encontrada em CBPs e CVDs para todos os antifúngicos estudados (ALBUQUERQUE *et al.*, 2013).

5.18 ARTIGO 18

Wang e colaboradores, em 2020, relataram um estudo analisando isolados de *C. tropicalis* obtidos do trato urogenital, no Hospital Renmin da Universidade de Wuhan, China, durante o período de dezembro de 2018 a novembro de 2019. A susceptibilidade *in vitro* de isolados de *C. tropicalis* ao fluconazol, voriconazol e itraconazol foram determinados pelo método de microdiluição em caldo seguindo o padrão M27-E4 CLSI proposto pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Um total de 64 isolados de *C. tropicalis* foram isolados do trato urogenital de 64 pacientes durante o período do estudo. 42 cepas foram isoladas da urina e 22 cepas foram isoladas de esfregaços vaginais. Entre esses pacientes, 23 (35,9%) eram homens e 41 (64,1%) mulheres. A maioria dos pacientes era da enfermaria urológica (12) e da enfermaria de ginecologia (12), seguida da enfermaria reprodutiva (11) e da unidade de terapia intensiva (UTI) (6), unidade de terapia intensiva respiratória (UTIR) (5), enfermaria geriátrica (4), enfermaria de neurologia (4) e outras enfermarias (10). Os resultados da sensibilidade dos antifúngicos azólicos de 64 isolados de *C. tropicalis* foram para fluconazol: suscetíveis, 36 (56,2%); intermediário, um (1,6%); resistente, 27 (42,2%). Para voriconazol: suscetível, 30 (46,9%); intermediário, seis (9,4%); resistente, 28 (43,7%). A taxa de resistência ao fluconazol de isolados de urina (50,0%, 21/42) foi muito maior do que a de isolados vaginais (27,3%, 6/22). Isolados da enfermaria de urologia e centro reprodutivo foram geralmente suscetíveis ao fluconazol (87,0%, 20/23), enquanto os isolados da enfermaria de oncologia, enfermaria de geriatria e enfermaria de neurologia foram em sua maioria resistentes ao fluconazol (81,8%, 9/11). Neste estudo, a taxa de resistência ao fluconazol de isolados urinários foi maior do que a de isolados vaginais. A maioria dos pacientes infectados tinha cateteres e ficava em

quartos em andares adjacentes de um edifício. Os resultados mostraram que o genótipo e a susceptibilidade dos isolados aos azóis eram bastante diferentes entre as amostras de urina e vaginais. Os autores também ressaltaram a existência de um pequeno grupo de amostras de *C. tropicalis* resistentes aos azólicos, destacando a importância da vigilância molecular ativa para entender a prevalência de *Candida tropicalis* resistente a azóis e fornecer informações valiosas para a prevenção e controle das infecções nosocomiais (WANG *et al.*, 2020).

5.19 ARTIGO 19

Aghili e colaboradores, em 2020, relataram um estudo realizado de julho de 2016 a dezembro de 2017 em um Centro Cardíaco Privado na cidade de Sari, Irã. No total, 305 pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca, foram investigados para identificar candidúria assintomática e determinar seus agentes etiológicos. Além disso, eles estavam usando um cateter urinário de demora por mais de três dias na época do estudo. Foram excluídos do estudo os pacientes que não utilizavam cateter urinário, faziam uso de cateter urinário há menos de três dias e apresentavam infecção do trato urinário anterior ou atual. No total, 580 amostras de urina foram coletadas de 305 pacientes com insuficiência cardíaca. Destes, 183 (57,9%) eram do sexo feminino e 122 (42,1%) deles, do masculino. Os pacientes estavam na faixa etária de 31-88 anos e a média de idade foi de 67,6 anos. Foram isoladas 27 isolados de *C. glabrata*, 5 isolados de *C. parapsilosis*, 5 isolados de *C. tropicalis* e 3 isolados de *C. krusei*. *C. glabrata* apresentou maior resistência e sensibilidade ao voriconazol. Todos os isolados de *C. krusei* eram resistentes a itraconazol e ao fluconazol. Os isolados de *C. glabrata* foram 29,6% (8), 25,9% (7) e 14,8% (4) resistentes a itraconazol, voriconazol e ao fluconazol, respectivamente. Com base nos achados deste estudo, houve uma alta prevalência de candidúria nosocomial assintomática em pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca. O reconhecimento e o manejo desses pacientes são difíceis para os médicos, uma vez que não apresentam sintomas típicos. Segundo os autores, a identificação de espécies de *Candida* e a avaliação de sua suscetibilidade antifúngica foi importante para ajudar os médicos a selecionar o agente antifúngico apropriado para um melhor manejo desses casos (AGHILI *et al.*, 2020).

5.20 ARTIGO 20

Wu e colaboradores, em 2021, relataram um estudo realizado com 211 pacientes hospitalizados no Hainan General Hospital em Haikou, no sul da China. Todos eram pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados no hospital em 2017 e 2018, na faixa etária de 41 a 60 anos. Os 72 pacientes da Divisão de Radioterapia foram submetidos a uma rodada de tratamento de radiação antes de swabs orais serem coletados para isolamento. No momento da coleta dos swabs, nenhum paciente apresentava sinais clínicos de infecção por fungos na cavidade oral e nenhum havia tomado qualquer antifúngico em três meses ou usado qualquer enxaguatório por pelo menos duas horas até a coleta. Para todos os isolados de levedura desses pacientes, foram determinadas sua suscetibilidade ao itraconazol, fluconazol e cetoconazol, utilizando o método de difusão em disco em ágar para determinar sua suscetibilidade, seguindo as diretrizes CLSI M44-A2. Entre os 211 swabs da cavidade oral de 211 pacientes com câncer de cabeça e pescoço, isolamos leveduras com sucesso de 124 deles, resultando em uma taxa de isolamento geral de 58,8% para leveduras. de diferentes sexos, idades, tratamentos (isto é, com ou sem radioterapia) e diferentes tipos de câncer. Dos 124 isolados, *C. albicans* (66 isolados, 53,2%), *C. tropicalis* (28, 22,6%), *C. krusei* (8, 6,5%), *C. parapsilosis* (6, 4,8%). Em 11 dos 22 grupos de câncer, a espécie de levedura mais prevalente foi *C. albicans*. Dos 28 isolados de *C. tropicalis* um apresentou resistência e 3 isolados se apresentaram suscetibilidade intermediária ao fluconazol, um isolado apresentou resistência e dois apresentaram suscetibilidade intermediária ao itraconazol, dois isolados apresentaram suscetibilidade intermediária ao cetoconazol. Para os oito isolados de *C. krusei*, um deles foi resistente, três apresentaram suscetibilidade intermediária ao fluconazol, dois isolados foram resistentes ao itraconazol, um isolado apresentou resistência e um apresentou suscetibilidade intermediária ao cetoconazol. Os isolados de *C. parapsilosis* não apresentaram resistência ou suscetibilidade intermediária aos antifúngicos testados (WU *et al.*, 2021).

Os casos descritos foram resumidos no Quadro 1.

Quadro 1 – Resumo dos casos de espécies de *Candida* não-*albicans*

(continua)

Art.	Período do estudo	Amostragem	País	Idade	Sexo	Amostra	Fatores de risco	Teste suscetibilidade	Antifúngicos azólicos testados	Espécies e quantidades isoladas	Antifúngicos e espécies resistentes
1	03/2011 à 12/2017	344 isolados	China	Média de 62,8 anos	201 H 143 M	Sangue	Transplantes, UTI, cateter urinário e venoso, exposição a antifúngicos e antibióticos	Painel de microdiluição colorimétrico	Fluconazol Voriconazol Posoconazol	<i>C. tropicalis</i> : 344	FLC: 58 isolados resistentes 10 isolados suscetíveis dependentes de dose 1 isolado multirresistente para todos os azóis testados
2	01/2014 à 12/2014	316 casos de candidemia	Índia	186 crianças 130 adultos	Predominante M	Sangue; Mão; Superfícies Hospitalares	Doença gastrointestinal, uso prévio de antibióticos, admissão na UTI, ventilação mecânica,	Microdiluição em caldo	Fluconazol Itraconazol Voriconazol Posaconazol	<i>C. krusei</i> : 96 <i>C. tropicalis</i> : 88 <i>C. parapsilosis</i> : 8 <i>C. glabrata</i> : 1	Somente a <i>C. krusei</i> foi testada, todos os isolados foram sensíveis
3	2017 e 2018	144 isolados	Brasil	Não informado	Não Informado	Sangue	Pacientes Hospitalizados	Microdiluição de caldo	Fluconazol Voriconazol	<i>C. krusei</i> : 4 <i>C. tropicalis</i> : 21 <i>C. parapsilosis</i> : 47 <i>C. glabrata</i> : 14	FLC: <i>C. parapsilosis</i> 3/47 e <i>C. glabrata</i> 4/14. VRC: <i>C. krusei</i> 1/4. FLC e VRC: <i>C. glabrata</i> 4/14 e 1/21 de <i>C. tropicalis</i>
4	02/2018 à 05/2019	46 isolados de 40 <i>Candida</i> não- <i>albicans</i>	Peru	> 60 anos	Predominante M	Urina; Sangue; Líquido Peritoneal; Secreção Traqueal	UTI, uso prévio de antibióticos e antifúngicos, uso de cateter	Kirby-Bauer	Fluconazol Voriconazol	<i>C. tropicalis</i> : 31 <i>C. glabrata</i> : 8 <i>C. parapsilosis</i> : 5 <i>C. krusei</i> : 2	FLC: resistência <i>C. tropicalis</i> 2/31, <i>C. glabrata</i> 2/8, <i>C. parapsilosis</i> 3/5 e <i>C. krusei</i> 2/2. VRC: <i>C. tropicalis</i> 5/31, <i>C. glabrata</i> 3/8, <i>C. parapsilosis</i> 1/5, <i>C. krusei</i> 1/2
5	2016 à 2019	66 isolados	Argel	26 Adultos 23 crianças	28/51 H 19/51 M	Sangue; Mão; Superfícies Hospitalares	UTI, neutropenia, leucemia, cirurgia abdominal e câncer, uso prévio de antifúngicos	Microdiluição de caldo	Fluconazol Voriconazol Itraconazol	<i>C. tropicalis</i> : 19 <i>C. parapsilosis</i> : 18 <i>C. glabrata</i> : 7	FLC: <i>C. tropicalis</i> 6/19, 5/19 resistência cruzada entre FLC e ITR e 4/19 resistência cruzada entre FLC e VRC
6	09/2014 à 02/2019	64 casos de <i>C. tropicalis</i>	Irã	Média de 37 anos	26 H 36 M	Sangue	Pré exposição a antibióticos, inserção de cateter venoso central, ventilação mecânica, cirurgias, medicamentos imunossupressores e neutropenia	Diluição em caldo leveduras	Fluconazol Voriconazol Itraconazol	<i>C. tropicalis</i> : 64	VRC: 7/64 FLC: 4/64 ITR: 2/64
7	2013 à 2018	156 isolados de cateter de <i>Candida</i>	Arábia Saudita	Média de 49,5 anos	84 H 72 M	Sangue	Pacientes internados em UTIs	VITEK 2	Fluconazol Voriconazol	<i>C. tropicalis</i> : 37 <i>C. parapsilosis</i> : 37 <i>C. glabrata</i> : 26 <i>C. krusei</i> : 7	FLC: <i>C. tropicalis</i> 5 <i>C. parapsilosis</i> 6 e <i>C. glabrata</i> 2
8	01/2018 à 12/2018	179 pacientes com infecção fúngica	China	Não informado	130 H 49 M	Escarro; Urina; Fezes; Sangue; Bile; Líquido Céfalorraquidiano; Secreção do Cateter Traqueal	UTI, Departamento Respiratório Departamento de Hepatologia	ATP FUNGOS 3	Voriconazol Fluconazol Itraconazol	<i>C. krusei</i> : 11 (6,15%) <i>C. glabrata</i> : 10 (5,59%) <i>C. parapsilosis</i> : 7 (3,91%) <i>C. tropicalis</i> : 7 (3,91%)	<i>C. tropicalis</i> 3 resistente ao FLC e ITR, <i>C. krusei</i> : 11 resistente ao FLC e 2 resistente ao VRC

(continuação)

Art.	Período do estudo	Amostragem	País	Idade	Sexo	Amostra	Fatores de risco	Teste suscetibilidade	Antifúngicos azólicos testados	Espécies e quantidades isoladas	Antifúngicos e espécies resistentes
9	09/2017 à 04/2018	550 amostras	Arábia Saudita	45 à 55 anos	M	Mucosa Vaginal	Diabetes.	VITEK 2	Fluconazol Voriconazol	<i>C. glabrata</i> : 21 <i>C. krusei</i> : 14	1 isolado de <i>C. krusei</i> foi resistente a todos antifúngicos, e outro apenas ao FLC
10	Março de 2016 à maio de 2017	17 isolados de <i>C. parapsilosis</i>	Brasil	1 adulto e 6 recém-nascidos	1 M 6 recém-nascidos	Mucosa Parenteral Mucosa Oral Mãos; Corrente Sanguínea; Superfícies	UTIN	Microdiluição em Caldo	Fluconazol	<i>C. parapsilosis</i> : 17	1 isolado de <i>C. parapsilosis</i> resistente
11	Fevereiro à abril de 2019	100 gestantes	Equador	19 à 30 anos	M Gestantes	Mucosa Vaginal	Nenhum fator de risco informado	System Yeast Plus	Econazol Fluconazol Cetoconazol Miconazol Itraconazol Voriconazol Clotrimazol	<i>C. glabrata</i> : 19 (19%) <i>C. krusei</i> 5 (5%) <i>C. tropicalis</i> : 3 (3%) <i>C. parapsilosis</i> : 1 (1%)	<i>C. glabrata</i> : 19 resistentes CLM e FLC. <i>C. krusei</i> : 5 ao CTC, ITR e FLC. <i>C. tropicalis</i> : 3 ECO e FLC. <i>C. parapsilosis</i> : 1 VRC e FLC
12	2011	90 pacientes	Brasil	30 à 60 anos	24 H 66 M	Saliva	Diabetes, transplantedos renal, imunocompetentes, hipertensão	E-Test Kit	Fluconazol	<i>C. glabrata</i> : 6 <i>C. tropicalis</i> : 8	Nenhum isolado apresentou resistência
13	2014	30 amostras	México	média de 8,8 anos	12 H 18 M	Mucosa Oral	Infecção por HIV	ATB FUNGUS 3	Fluconazol Itraconazol Voriconazol	<i>C. glabrata</i> : 5 <i>C. krusei</i> : 2 <i>C. tropicalis</i> : 1	FLC: <i>C. glabrata</i> 3 isolados, <i>C. krusei</i> 1 e <i>C. tropicalis</i> 1.
14	05/2011 à 04/2012	106 pacientes com candidúria	Brasil	Média de 68 anos	48 H 58 M	Urina	Internados na UTI; Unidade Coronariana; Unidades Cirúrgicas; Enfermaria Infecçiosa; Unidade Renal	VITEK 2	Fluconazol Voriconazol	<i>C. tropicalis</i> : 33 (31,1%) <i>C. glabrata</i> : 18 (17%) <i>C. krusei</i> : 5 (4,7%) <i>C. parapsilosis</i> : 4 (3,8%)	FLC: <i>C. glabrata</i> 1 resistente e 17 intermediários. <i>C. krusei</i> 5 resistente
15	09/2012 à 07/2013	166 pacientes	Brasil	Maiores de 18 anos	M	Mucosa Vaginal	Não informado	Microdiluição em Caldo	Cetoconazol Fluconazol	<i>C. glabrata</i> : 19 <i>C. tropicalis</i> : 10	FLC : 1 isolado resistente de <i>C. tropicalis</i> e 1 dependente de dose suscetível, CTC: 1 isolado resistente de <i>C. glabrata</i>
16	01/2013 à 10/2013	1.215 exames seleção de 62 amostras	Brasil	20 à 60 anos	M 93,8% H 6,2%	Urina	Não informado	Difusão em disco em ágar	Fluconazol Cetoconazol Itraconazol	<i>C. glabrata</i> : 8 (12,9%) <i>C. krusei</i> : 5 (8,1%) <i>C. tropicalis</i> : 3 (4,8%)	<i>C. glabrata</i> : 7 foram resistentes ao FLC e ao ITR e 1 isolado ao CTC. <i>C. krusei</i> : 5 resistente ao FLC, 4 resistente ao ITR. <i>C. tropicalis</i> 3 resistente ao ITR e 2 resistente ao FLC

(conclusão)

Art.	Período do estudo	Amostragem	País	Idade	Sexo	Amostra	Fatores de risco	Teste suscetibilidade	Antifúngicos azólicos testados	Espécies e quantidades isoladas	Antifúngicos e espécies resistentes
17	01/2011 à 06/2011	223 cepas	Chile	42 ambulatoriais 15 à 50 anos Hospitalizados > 50 anos	Não informado	Corrimento Vaginal; Trato Resp Inferior; Urina; Feridas; Sangue; Fluido Peritoneal; Unhas	Pacientes hospitalizados e ambulatoriais	CLSI M27A3	Fluconazol Voriconazol Econazol Clotrimazol	<i>C. glabrata</i> : 17 (7,6%) <i>C. tropicalis</i> : 6 (2,7%) <i>C. parapsilosis</i> : 5 (2,2%) <i>C. krusei</i> : 4 (1,8%)	<i>C. glabrata</i> : 17 resistente ao CLM e FLC. <i>C. krusei</i> : 4 CTC, ITR e FLC. <i>C. tropicalis</i> 3: ECO e FLC. <i>C. parapsilosis</i> 1: VRC e FLC e intermediário ao CTC
18	12/2010 à 11/2019	64 cepas	China	Não informado	23 H 41 M	Trato Urogenital Urina	Pacientes de UTIS, UTI respiratória, enfermaria de geriatria	Microdiluição em Caldo	Fluconazol Voriconazol Itraconazol	<i>C. tropicalis</i> : 64	FLC: 27 resistentes e 1 intermediário VRC: 28 resistentes e 6 intermediários
19	07/2016 à 12/2017	305 pacientes 58 isolados	Irã	Média de 67,7 anos	122 H 183 M	Urina	Pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca, cateter, diabetes, uso de antibióticos de amplo espectro	Microdiluição em Caldo	Fluconazol Voriconazol Itraconazol	<i>C. glabrata</i> 27 <i>C. krusei</i> : 3 <i>C. tropicalis</i> : 5 <i>C. parapsilosis</i> : 5	ITR: 3/3 <i>C. krusei</i> resistentes. ITR: <i>C. glabrata</i> 8/27 resistentes. VRC: <i>C. glabrata</i> 7/27 resistentes. FLC: 4/27 resistentes
20	2017 e 2018	124 isolados	China	41 à 60 anos	144 H 67 M	Cavidade Oral	Câncer de Cabeça e Pescoço	Difusão em disco em ágar	Itraconazol Fluconazol Cetoconazol	<i>C. tropicalis</i> : 28 <i>C. krusei</i> : 8 <i>C. parapsilosis</i> 6	<i>C. tropicalis</i> : FLC: 1/28 resistente e 3 intermediário. ITR: 1/28 resistente e 2 intermediários. CTC: 2 intermediários. <i>C. krusei</i> : FLC: 1/8 resistente e 3 intermediários. ITR: 2/8 resistentes. CTC: 1/8 resistentes e 1/8 intermediária.

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Notas: M – mulheres; H – homens; UTI – unidade de terapia intensiva; UTIN – unidade de terapia intensiva neonatal; FLC – fluconazol; CTC – cetoconazol; ITR – itraconazol; VRC – voriconazol; CLM – clotrimazol; ECO – econazol.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram revisados 20 relatos de casos de infecções por espécies de *Candida*.

A incidência de espécies de *Candida* não-*albicans* no mundo está cada vez maior podendo variar a prevalência de espécies conforme a região demográfica. As espécies não *albicans* como a *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e a *C. krusei*, apresentam grande importância devido a frequência nas quais apresentam resistência aos antifúngicos.

Nos relatos de resistência focados na classe de antifúngicos azólicos podemos perceber que estas espécies possuem diferentes perfis de susceptibilidade, como por exemplo a *Candida krusei* que apresenta resistência intrínseca aos azóis, sendo assim relatos com a presença de isolados desta espécie apresentaram frequentemente resistência.

No total oito antifúngicos azólicos foram testados, usando majoritariamente a microdiluição em caldo e as concentrações inibitórias mínimas foram interpretadas de acordo com os pontos de corte clínicos propostos pelo CLSI, para agentes antifúngicos; foram usados pontos de corte propostos pelo EUCAST para os antifúngicos que não constavam no CLSI.

Os azóis testados foram: fluconazol, voriconazol, itraconazol, cetoconazol, econazol, miconazol, clotrimazol, posoconazol, sendo o fluconazol o mais utilizado no tratamento das candidíases. Por possuir baixa toxicidade e baixo custo muitas vezes é a primeira escolha para o tratamento em diversos países, além de ser usado com muita frequência pela população. Este contexto acende um alerta no caso da resistência a este medicamento, é sabido que exposições prévias e constantes aumentam as taxas de resistência adquiridas pelos fungos.

Foram apresentados estudos em dez países com climas e culturas bem diferentes, foram eles: (seis) Brasil, (quatro) China, (um) Argélia, (dois) Irã, (um) Peru, (um) Índia, (dois) Arábia Saudita, (um) Chile, (um) México e (um) Equador.

Uma grande gama de manifestações clínicas dos pacientes isolados com espécies de *Candida* não *albicans* foram relatadas nos estudos, como candidíase vaginal, oral, candidemia, somado a isso diferentes amostras foram utilizadas para o isolamento das espécies, como sangue, urina, escarro, mucosas, unha, entre outras. A amostra mais usada nos vinte artigos foi o sangue. Outro achado importante foi o isolamento de espécies de *Candida* das mãos dos profissionais da saúde e

superfícies hospitalares, o que é preocupante visto que estas espécies podem estar circulando dentro dos centros médicos aumentando a sua transmissão, isto reforça a necessidade da conscientização de cuidados com a higiene constante.

A população majoritária acometida pelas infecções de *Candida* foram pacientes do sexo feminino. A anatomia feminina além de alterações hormonais propiciam este gênero à infecções fúngicas.

A faixa etária relatada nos 20 estudos foi bem abrangente, tiveram isolados fúngicos em recém-nascidos, crianças, adolescentes, adultos e idosos. A maioria dos pacientes nos estudo tinha mais de 60 anos de idade. Em geral, os idosos tendem a apresentar modificações naturais do sistema imunológico, o que podem resultar em maiores tempos de internações em unidades de cuidados intensivos e na necessidade de cateteres urinários, aumentando as chances de uma infecção fúngica.

Fatores de risco e predisponentes à infecções fúngicas, foram observados em quase todos os relatos, muitos pacientes estavam internados em Unidades de Terapia Intensiva, normalmente submetidos a internações de longos prazos, uso extensivo de antibióticos e dispositivos invasivos como ventilação mecânica e cateteres venoso central, a adoção generalizada de terapia imunossupressora agressiva (por exemplo, quimioterapia, transplantes), o uso de novos medicamentos modificadores da imunidade estavam presentes entre certas populações de pacientes. Esses medicamentos bem como o rompimento de barreiras anatômicas, resultam em alterações da microbiota normal do hospedeiro propiciando a invasão e disseminação da *Candida*.

Pacientes portadores do vírus HIV também constavam nos relatos além de estarem mais propícios a infecções fúngicas, estes pacientes muitas vezes possuem menor suscetibilidade aos antifúngicos devido ao uso frequente destes medicamentos como rotina terapêutica.

Entre os 20 artigos apresentados dois artigos (artigo 1 e artigo 18) localizados na China apresentaram somente isolados de *C. tropicalis*. Trezentos e quarenta e quatro isolados de *C. tropicalis* foram identificados no artigo 1, nos quais 58 (16,9%) isolados apresentaram resistência ao fluconazol, 10 isolados apresentaram-se suscetíveis dependentes de dose e um isolado foi multirresistente à todos os azóis testados (fluconazol, voriconazol e posaconazol). Já no artigo 18, 64 isolados foram identificados, destes, 27 isolados foram resistentes ao fluconazol

e um isolado suscetível dependente de dose. Já no caso do voriconazol, 28 isolados foram resistentes e 6 isolados foram suscetíveis dependente de dose.

O artigo 1 associou a resistência de isolados de *C. tropicalis* em parte devido ao uso de agentes antifúngicos azólicos na agricultura este conceito foi adquirido devido à falta de evidências de disseminação nosocomial, enfatizando a importância da vigilância ativa de resistências ao fluconazol por *C. tropicalis* na agricultura, hospitais e comunidade. Além disto a *C. tropicalis* foi isolada em praticamente todos os estudos, em 18 dos 20 artigos, mostrando grande prevalência em diferentes lugares do mundo desta espécie.

No total dos 18 relatos, 772 isolados de *C. tropicalis*, foram encontrados.

Destes 772 isolados, 116 isolados apresentaram resistência ao fluconazol, 40 apresentaram resistência ao voriconazol, 11 isolados apresentaram resistência ao itraconazol e 6 isolados apresentaram resistência ao econazol. Vinte e três isolados foram suscetíveis dependentes de dose e 12 isolados apresentaram multirresistência a mais de um antifúngico azólico. A porcentagem de resistência aos azóis listados acima para os 772 isolados de *C. tropicalis* foi de 23,96%.

A tabela abaixo resume os casos de *C. tropicalis*. A primeira coluna mostra o artigo correspondente, a segunda coluna o número de isolados de *Candida tropicalis* encontrados em cada artigo e as colunas posteriores mostram os antifúngicos nos quais foram feitos os testes de sensibilidades. As colunas pintadas de azul foram os antifúngicos testados em cada artigo, não necessariamente todos os artigos testaram todos os antifúngicos listados na tabela.

ARTIGO	<i>C. TROPICALIS</i>						
	N DE ISOLADOS	RESISTÊNCIA ANTIFÚNGICOS					
		FLUCONAZOL	VORICONAZOL	ECONAZOL	ITRACONAZOL	MULTI	
Artigo 1	344	58	0	0	0	10	
Artigo 2	88	0	0	0	0	0	
Artigo 3	21	0	0	0	0	2	
Artigo 4	31	2	5	0	0	0	
Artigo 5	19	6	0	0	2	0	
Artigo 6	64	4	7	0	2	0	
Artigo 7	37	5	0	0	0	0	
Artigo 8	7	3	0	0	3	0	
Artigo 11	3	3	0	3	0	0	
Artigo 12	8	0	0	0	0	0	
Artigo 13	1	1	0	0	0	0	
Artigo 14	33	0	0	0	0	0	
Artigo 15	10	1	0	0	0	0	
Artigo 16	3	2	0	0	3	0	
Artigo 17	6	3	0	3	0	0	
Artigo 18	64	27	28	0	0	0	
Artigo 19	5	0	0	0	0	0	
Artigo 20	28	1	0	0	1	0	
	772	116	40	6	11	12	
							185
							23,96%

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Isolados de *C. parapsilosis* apareceram em 12 dos 20 artigos, sendo o artigo de número 10 foi o único que apresentou somente isolados de *C. parapsilosis*. No total destes 12 artigos foram isoladas 160 espécies de *C. parapsilosis*. Dos isolados testados, 15 apresentaram resistência ao fluconazol, três isolados apresentaram resistência ao voriconazol e um isolado foi suscetível dependente de dose ao cetoconazol. A porcentagem de resistência aos azóis listados acima para os 160 isolados de *C. parapsilosis* foi de 11,25%.

A tabela abaixo resume os casos de *C. parapsilosis* e os testes de sensibilidade aos antifúngicos azólicos.

ARTIGO	<i>C. PARAPSILOSIS</i>	RESISTÊNCIA ANTIFÚNGICOS		
	N DE ISOLADOS	FLUCONAZOL	VORICONAZOL	
Artigo 2	8	0	0	
Artigo 3	47	3	0	
Artigo 4	5	3	1	
Artigo 5	18	0	0	
Artigo 7	37	6	0	
Artigo 8	7	0	0	
Artigo 10	17	1	0	
Artigo 11	1	1	1	
Artigo 14	4	0	0	
Artigo 17	5	1	1	
Artigo 19	5	0	0	
Artigo 20	6	0	0	
	160	15	3	18
				11,25%

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

A *C. glabrata* apareceu em 15 dos 20 artigos selecionados e a partir destes 206 isolados. No total dos 15 relatos apresentaram resistência: 59 isolados ao fluconazol, 10 isolados ao voriconazol, 15 isolados ao itraconazol, 36 isolados ao clotrimazol, dois isolados ao cetoconazol e 18 isolados suscetíveis dependentes de dose. A porcentagem de resistência aos azóis listados acima para os 206 isolados de *C. glabrata* foi de 61,17%.

A tabela abaixo resume os casos de *C. glabrata* e os testes de sensibilidade aos antifúngicos azólicos.

<i>C. GLABRATA</i>		RESISTÊNCIA ANTIFÚNGICOS					
ARTIGO	N DE ISOLADOS	FLUCONAZOL	VORICONAZOL	CETOCONAZOL	CLOTRIMAZOL	ITRACONAZOL	MULTI
Artigo 2	1	0	0	0	0	0	0
Artigo 3	14	4	0	0	0	0	4
Artigo 4	8	2	3	0	0	0	0
Artigo 5	7	0	0	0	0	0	0
Artigo 7	26	2	0	0	0	0	0
Artigo 8	10	0	0	0	0	0	0
Artigo 9	21	0	0	0	0	0	0
Artigo 11	19	19	0	0	19	0	0
Artigo 12	6	0	0	0	0	0	0
Artigo 13	5	3	0	0	0	0	0
Artigo 14	18	1	0	0	0	0	0
Artigo 15	19	0	0	1	0	0	0
Artigo 16	8	7	0	1	0	7	0
Artigo 17	17	17	0	0	17	0	0
Artigo 19	27	4	7	0	0	8	0
	206	59	10	2	36	15	4
							126
							61,17%

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

A *C. krusei* foi isolada em 13 dos 20 artigos, tendo um número de isolados de 166. Apresentaram resistência: 36 isolados ao fluconazol, 5 isolados ao voriconazol, 18 isolados ao itraconazol, dez isolados resistentes ao cetoconazol. A porcentagem de resistência aos azóis listados acima para os 166 isolados de *C. krusei* foi de 41,57%.

A tabela abaixo resume os casos de *C. krusei* e os testes de sensibilidade aos antifúngicos azólicos.

<i>C. KRUSEI</i>		RESISTÊNCIA ANTIFÚNGICOS			
ARTIGO	N DE ISOLADOS	FLUCONAZOL	VORICONAZOL	CETOCONAZOL	ITRACONAZOL
Artigo 2	96	0	0	0	0
Artigo 3	4	0	1	0	0
Artigo 4	2	2	1	0	0
Artigo 7	7	0	0	0	0
Artigo 8	11	11	2	0	0
Artigo 9	14	2	1	0	0
Artigo 11	5	5	0	5	5
Artigo 13	2	1	0	0	0
Artigo 14	5	5	0	0	0
Artigo 16	5	5	0	0	4
Artigo 17	4	4	0	4	4
Artigo 19	3	0	0	0	3
Artigo 20	8	1	0	1	2
	166	36	5	10	18
					69
					41,57%

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

A *Candida tropicalis* foi a espécie mais isolada nos 20 artigos selecionados, considerando que tiveram artigos que estudaram especificamente esta espécie. No entanto a espécie que apresentou maior resistência foi a *C. glabrata* com 206 isolados e uma porcentagem de 61,17% destes isolados foram resistentes aos azóis

testados, a segunda espécie que apresentou maior resistência foi a *C. krusei* com 41,57%, seguida pela *C. tropicalis* com 23,70% e por último a *C. parapsilosis* com 11,25%. Como falado anteriormente a *C. tropicalis* foi a espécie mais prevalente nos 20 artigos com 772 isolados seguida pela *C. glabrata* com 206 isolados, posteriormente pela *C. krusei* com 166 isolados e por último a *C. parapsilosis* com 160 isolados.

A tabela abaixo resume as porcentagens de resistência apresentadas para cada espécie.

ESPÉCIE DE <i>Candida</i>	Porcentagem de Resistência
<i>C. glabrata</i>	61,17%
<i>C. krusei</i>	41,57%
<i>C. tropicalis</i>	23,96%
<i>C. parapsilosis</i>	11,25%

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

O antifúngico da classe dos azóis mais testado e que conseqüentemente apresentou maior resistência foi o fluconazol, o segundo antifúngico que apresentou maior resistência foi o voriconazol, o terceiro o itraconazol, o quarto o clotrimazol e por último o econazol, os outros antifúngicos azólicos testados nos estudos não apresentaram resistência.

A tabela abaixo coloca em ordem de maior resistência dos antifúngicos azólicos testados nos estudos.

ANTIFÚNGICO	ISOLADOS RESISTENTES
FLUCONAZOL	226
VORICONAZOL	58
ITRACONAZOL	42
CLOTRIMAZOL	36
CETOCONAZOL	12
ECONAZOL	6

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

O fluconazol é usado amplamente tanto pela população quanto pelas equipes médicas nos hospitais, o estudo evidenciou a importância do uso consciente

deste fármaco, visto o grande número de cepas resistentes.

Podemos observar que os perfis de susceptibilidade das leveduras variam de acordo com a população estudada, região, terapia anterior, características intrínsecas do paciente e fatores predisponentes. O aumento da prevalência de *Candida não-albicans* causa preocupações pelo fato destas espécies serem passíveis de resistência.

Com o presente estudo conseguimos ver a importância da identificação das espécies de *Candida* e os perfis de susceptibilidade aos antifúngicos, especialmente para pacientes hospitalizados que estão mais propensos a infecções fúngicas e possuem quadros delicados de saúde. A escolha de um medicamento antifúngico sensível melhora a taxa de cura, reduz reações adversas e complicações causadas pela terapia prolongada. Atrasos no início de uma terapia antifúngica eficaz estão ligados a alta mortalidade.

7 CONCLUSÃO

As infecções por espécies de *Candida* não *albicans* estão cada vez mais frequentes e possuem grande relevância clínica, devido altas taxas de resistência a antifúngicos azólicos, principalmente ao fluconazol, medicamento muito utilizado no tratamento. Por serem medicamentos de fácil acesso a população, este trabalho demonstrou a importância do farmacêutico na orientação e conscientização na terapia do paciente, visto as consequências que o uso desenfreado pode influenciar na resistência aos azóis. Além da importância na orientação terapêutica o farmacêutico desempenha um papel fundamental no diagnóstico das candidíases, diferenciação entre as espécies e perfil de susceptibilidade aos antifúngicos algo que deve ser mais incentivado na rotina, visto que a sobrevida do paciente depende de um tratamento precoce, específico e eficaz.

REFERÊNCIAS

- ADEME, M.; GIRMA, F. *Candida auris*: From Multidrug Resistance to Pan-Resistant Strains. **Infection and Drug Resistance**, v. 13, p. 1287-1294, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7211321/pdf/idr-13-1287.pdf>. Acesso em: 25 abr. 2021.
- AGHILI, S. R. et al. High prevalence of asymptomatic nosocomial candiduria due to *Candida glabrata* among hospitalized patients with heart failure: a matter of some concern? **Current Medical Mycology**, v. 6, n. 4, p. 1-8, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8226045/>. Acesso em: 08 ago. 2021.
- ALASTRUEY-IZQUIERDO, A. et al. Susceptibility test for fungi: clinical and laboratorial correlations in medical mycology. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 57, n. 19, p. 57-64, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rimtsp/v57s19/0036-4665-rimtsp-57-s19-00057.pdf>. Acesso em: 25 abr. 2021.
- ALASTRUEY-IZQUIERDO, A.; CUENCA-ESTRELLA, M. EUCAST and CLSI: How to Assess in Vitro Susceptibility and Clinical Resistance. **Current Fungal Infection Reports**, v. 6, p. 229-234, 2012. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12281-012-0100-3>. Acesso em: 25 abr. 2021.
- ALBUQUERQUE, C. et al. Distribución de especies y perfil de susceptibilidad de aislados de *Candida* spp: la importancia de vigilar también cepas de la comunidade. **Revista Chilena de Infectología**, Santiago, v. 30, n. 3, p. 244-251, jun. 2013. Disponível em: <https://www.scielo.cl/pdf/rci/v30n3/art02.pdf>. Acesso em: 13 ago. 2021.
- AL-MUSAWI, T. S. A seven-year surveillance of *Candida* bloodstream infection at a university hospital in KSA. **Journal of Taibah University Medical Sciences**, v. 16, n. 2, p. 184-190, abr. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1658361220302031?via%3Dihub>. Acesso em: 19 ago. 2021.
- ARASTEHFAR, A. et al. Antifungal susceptibility, genotyping, resistance mechanism, and clinical profile of *Candida tropicalis* blood isolates. **Medical Mycology**, v. 58, n. 6, p. 766–773, 2020. Disponível em: <https://academic.oup.com/mmy/article/58/6/766/5673580>. Acesso em: 20 ago. 2021.
- BENEDETTI, V. P. et al. ERG11 gene polymorphisms and susceptibility to fluconazole in *Candida* isolates from diabetic and kidney transplant patients. **Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine**, v. 52, e20180473, p. 1-6, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/ThxPZ85Dk9NQ8NtvNfNbwmp/?lang=en&format=pdf>. Acesso em: 12 ago. 2021.

BERKOW, E. L.; LOCKHART, S. R.; OSTROSKY-ZEICHNER, L. Antifungal Susceptibility Testing: Current Approaches. **American Society for Microbiology Journals**, v. 33, n. 3, 2020. Disponível em: <https://cmr.asm.org/content/33/3/e00069-19>. Acesso em: 12 abr. 2021.

BHATTACHARYA, S.; SAE-TIA, S.; FRIES, B. C. Candidiasis and Mechanisms of Antifungal Resistance. **Antibiotics**, v. 9, n. 312, p. 1-19, 2020. Disponível em: [file:///C:/Users/DeLL/Downloads/Candidiasis%20and%20Mechanisms%20ofAntifungal%20Resistance%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/DeLL/Downloads/Candidiasis%20and%20Mechanisms%20ofAntifungal%20Resistance%20(2).pdf). Acesso em: 02 ago. 2021.

CASTILLO-MARTÍNEZ, N. A. et al. Factores relacionados a candidiasis oral en niños y adolescentes con VIH, caracterización de especies y susceptibilidad antifúngica. **Revista Chilena Infectología**, v. 35, n. 4, p. 377-385, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.cl/pdf/rci/v35n4/0716-1018-rci-35-04-0377.pdf>. Acesso em: 05 ago. 2021.

CHAPMAN, S. W.; CLEARY, J. D.; ROGERS, P. D. Amphotericin B. In: KAUFFMAN, C.; PAPPAS, P.; SOBEL, J.; DISMUKES, W. (Ed.). **Essentials of Clinical Mycology**, New York, NY, p. 41-55, 2011. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-1-4419-6640-7_3. Acesso em: 30 maio 2021.

CHEN, Pao-Yu et al. Clonality of Fluconazole-Nonsusceptible *Candida tropicalis* in Bloodstream Infections, Taiwan, 2011-2017. **Centers for Disease Control and Prevention**, v. 25, n. 9, set. 2019. Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/25/9/19-0520_article. Acesso em: 09 ago. 2021.

GOULART, L. S. et al. Distribuição de espécies e suscetibilidade a antifúngicos de *Candida* spp. vulvovaginais no sul de Mato Grosso, Brasil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 52, n. 4, p. 233-237, ago. 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpm/a/ppXYzgKGNJxXYjvSdqy7P4P/?lang=en>. Acesso em: 12 ago. 2021.

HALTEET, S. A. et al. Prevalence and Antifungal Susceptibility Profile of Clinically Relevant *Candida* Species in Postmenopausal Women with Diabetes. **BioMed Research International**, p. 1-9, 2020. Disponível em: <https://downloads.hindawi.com/journals/bmri/2020/7042490.pdf>. Acesso em: 16 ago. 2021.

KAUR, Harsimran et al. Prolonged Outbreak of *Candida krusei* Candidemia in Paediatric Ward of Tertiary Care Hospital. **Mycopathologia**, v. 185, p. 257-268, 25 jan. 2020. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7222167/pdf/11046_2020_Article_427.pdf. Acesso em: 07 ago. 2021.

LARSEN, R. A. Flucytosine. In: KAUFFMAN, C. et al. (Ed.). **Essentials of Clinical Mycology**. New York, NY, 2011. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-1-4419-6640-7_4. Acesso em: 15

maio 2021.

LIMA, G. M. E. et al. Identification and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from the urine of patients in a university hospital in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 59, e75, p. 1-8, 2017. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rimtsp/a/bPWhRsRkB9rkG6BBVYHHTmP/?lang=en&format=pdf>. Acesso em: 4 ago 2021.

MEGRI, Y. et al. *Candida tropicalis* is the most prevalent yeast species causing candidemia in Algeria: the urgent need for antifungal stewardship and infection control measures. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, v. 9, n. 50, p. 1-10, 2020. Disponível em:

<https://aricjournal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13756-020-00710-z.pdf>. Acesso em: 18 ago. 2021.

MENEZES, R. P. et al. Candidemia by *Candida parapsilosis* in a neonatal intensive care unit: human and environmental reservoirs, virulence factors, and antifungal susceptibility. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 51, p. 851-860, 2020.

Disponível em:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7455659/pdf/42770_2020_Article_232.pdf. Acesso em: 15 ago. 2021.

PINTO, A. C. C. et al. *Candida albicans* Clinical Isolates from a Southwest Brazilian Tertiary Hospital Exhibit MFS-mediated Azole Resistance Profile. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 91, n. 3, 2019. Disponível em:

https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-37652019000500603&lang=p. Acesso em: 12 mar. 2021.

RODRIGUES, D. K. B. et al. Antifungal susceptibility profile of *Candida* clinical isolates from 22 hospitals of São Paulo State, Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 54, n. 9, e10928, p. 1-5, 2021. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/bjmr/a/Jt3fKVpStMkGF75fmRMF8tz/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 13 ago. 2021.

SANGUINETTI, M.; POSTERARO, B. Susceptibility Testing of Fungi to Antifungal Drugs. **Journal of Fungi**, Basel, v. 4, n. 3, p. 110, 2018. Disponível em:

https://www.researchgate.net/publication/327710536_Susceptibility_Testing_of_Fungi_to_Antifungal_Drugs. Acesso em: 22 abr. 2021.

SIDRIM, J. J. C. et al. Aspectos clínico-laboratoriais das dermatofitoses. In: SIDRIM, J. J. C.; ROCHA, M. F. G. **Micologia médica à luz dos autores contemporâneos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. Cap. 4, p. 135-161.

SILVA, S. et al. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 36, n. 2, p. 288-305, mar. 2012. Disponível em:

<https://academic.oup.com/femsre/article/36/2/288/563981>. Acesso em: 20 abr. 2021.

SOUSA, I. A. et al. Candidúria em adultos e crianças: prevalência e suscetibilidade a antifúngicos em pacientes ambulatoriais de Jataí-GO. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 50, n. 4, jul.-ago. 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpm/la/nYjvGbQy8MMFF4s7hHMzSsg/?lang=en>. Acesso em: 03 ago. 2014.

VÁSQUEZ-ZAMORA, K. G. et al. Frecuencia y susceptibilidad antifúngica de *Candida* spp. (no *C. albicans*) aislada de pacientes de unidades de cuidados críticos de un hospital de tercer nivel del norte del Perú. **Horizonte Médico**, Lima, v. 20, n. 4, e1230, 2020. Disponível em: <http://www.scielo.org.pe/pdf/hm/v20n4/1727-558X-hm-20-04-e1230.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2021.

VAZQUEZ, J. A.; SOBEL, J. D. Candidiasis. In: KAUFFMAN, C. et al. (Ed.). **Essentials of Clinical Mycology**. New York, NY, 2011. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-1-4419-6640-7_11. Acesso em: 03 mar. 2021.

VIEIRA, J. N. et al. Avaliação da Frequência de *Candida* spp. em Indivíduos Hospitalizados e não Hospitalizados. **Revista Brasileira de Biologia**, São Carlos, v. 78, n. 4, 2018. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-69842018000400644&lng=en&tlng=en#aff01. Acesso em: 13 mar. 2021.

VILLACÍS, A. G. V.; TANDAZO, M. K. A.; SILVERIO, C. Evaluación de susceptibilidad en cándidas spp por colorimetría obtenida en gestantes de un hospital obstétrico. **VIVE. Revista de Investigación en Salud**, v. 3, n. 9, p. 227-246, sep.-dic. 2020. Disponível em: http://www.scielo.org.bo/pdf/vrs/v3n9/v3n9_a12.pdf. Acesso em: 20 ago. 2021.

WANG, Q. et al. Molecular epidemiology of *Candida tropicalis* isolated from urogenital tract infections. **MicrobiologyOpen**, v. 9, e1121, p. 1-12, 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mbo3.1121>. Acesso em: 12 ago. 2021.

WHALEY, S. G. et al. Azole Antifungal Resistance in *Candida albicans* and Emerging Non-*albicans Candida* Species. **Frontiers in Microbiology**, v. 7, art. 2173, p. 1-12, 12 jan. 2017. Disponível em: [file:///C:/Users/DeLL/Downloads/Azole%20Antifungal%20Resistance%20in%20Candida%20albicans%20and%20Emerging%20Non-%20albicans%20Candida%20Species%20\(3\).pdf](file:///C:/Users/DeLL/Downloads/Azole%20Antifungal%20Resistance%20in%20Candida%20albicans%20and%20Emerging%20Non-%20albicans%20Candida%20Species%20(3).pdf). Acesso em: 13 ago. 2021.

WIEDERHOLD, N. P. Antifungal resistance: current trends and future strategies to combat. **Infection and Drug Resistance**, v. 10, 2017. Disponível em: [file:///C:/Users/DeLL/Downloads/Antifungal%20resistance%20current%20trends%20and%20future%20strategies%20to%20combat%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/DeLL/Downloads/Antifungal%20resistance%20current%20trends%20and%20future%20strategies%20to%20combat%20(2).pdf). Acesso em: 02 ago. 2021.

WU, J. et al. Species Diversity and Antifungal Susceptibilities of Oral Yeasts from Patients with Head and Neck Cancer. **Infection and Drug Resistance**, v. 14, 2021.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8219225/pdf/idr-14-2279.pdf>. Acesso em: 03 ago. 2021.

ZENG, X. et al. Strain Distribution and Drug Susceptibility of Invasive Fungal Infection in Clinical Patients With Systemic Internal Diseases. **Frontiers Bioengineering and Biotechnology**, v. 8, p. 1-6, feb. 2021. Disponível em: <file:///C:/Users/DeLL/Downloads/fbioe-08-625024.pdf>. Acesso em: 11 ago. 2021.