

## *Candida parapsilosis*: resistência aos antifúngicos

### *Candida parapsilosis*: resistance to antifungals

Carla Dal Guedes da Silva<sup>1</sup> , Camila Garcia Salvador Sanches<sup>2</sup> , Francieli Chassot Bauken<sup>3</sup> 

*Candida parapsilosis* é uma espécie de fungo leveduriforme que apresenta resistência a alguns fármacos antifúngicos. O objetivo desse estudo foi investigar o perfil de resistência de *Candida parapsilosis* frente aos principais antimicóticos (azóis, anfotericina B, 5-flucitosina, voriconazol e equinocandinas). Foi desenvolvida uma revisão sistemática da literatura, considerando-se os critérios de inclusão e de exclusão determinados na metodologia. A resistência aos poliênicos e às equinocandinas é pouco comum entre *C. parapsilosis*. Embora esta espécie seja normalmente sensível aos azólicos, há baixa frequência de resistência antifúngica para esta classe de fármacos, principalmente para o voriconazol. Além disso, *C. parapsilosis* também pode apresentar resistência antifúngica para flucitosina. Portanto, sugere-se estratégias para se evitar e combater o aparecimento de resistência aos antifúngicos, como, por exemplo, a correta identificação ao nível de espécie e escolha de um antifúngico mais adequado para a mesma, uso correto nas dosagens do fármaco, aderência do paciente ao tratamento, acompanhamento das mudanças no perfil de suscetibilidade das leveduras e estudos de vigilância epidemiológica.

**Palavras-chave:** *Candida parapsilosis*. Candidemia. Resistência antifúngica.

*Candida parapsilosis* is a yeast fungus that is resistant to some antifungal drugs. This study investigated the resistance profile of *C. parapsilosis* against the main antimycotics (azoles, amphotericin B, 5-flucytosine, voriconazole and echinocandins). A systematic literature review was developed, considering the inclusion and exclusion criteria determined in the methodology. Resistance to polyenes and echinocandins is uncommon in *C. parapsilosis*. Although this species is normally sensitive to azoles, there is a low frequency of antifungal resistance for this class of drugs, mainly for voriconazole. Additionally, *C. parapsilosis* may also exhibit antifungal resistance to flucytosine. Therefore, strategies are suggested to prevent and avoid the appearance of resistance to antifungals, such as, for example, the correct identification at the species level and the choice of an antifungal more suitable for the same, correct use in the dosages of the drug, adherence of the treatment, monitoring changes in the yeast susceptibility profile and epidemiological surveillance studies.

**Keywords:** *Candida parapsilosis*. Candidemia. Antifungal resistance.

#### Autor Correspondente:

Francieli Chassot Bauken

#### E-mail:

[francieli.chassot@ifpr.edu.br](mailto:francieli.chassot@ifpr.edu.br)

**Endereço:** Av. Bento Munhoz da Rocha Neto, PR 280, Palmas - PRT, 85555-000.

**Declaração de Interesses:** Os autores certificam que não possuem implicação comercial ou associativa que represente conflito de interesses em relação ao manuscrito.

<sup>1</sup>Acadêmica do Curso de Farmácia do Instituto Federal do Paraná – IFPR – Campus Palmas.

<sup>2</sup> Professora Mestre do Curso de Farmácia do Instituto Federal do Paraná – IFPR – Campus Palmas.

<sup>3</sup> Professora Doutora do Curso de Farmácia do Instituto Federal do Paraná – IFPR – Campus Palmas.

## INTRODUÇÃO

Existem inúmeras espécies do gênero *Candida*, a exemplo de *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida guilliermondii*, *Candida dubliniensis*, *Candida famata*, *Candida rugosa* e *Candida parapsilosis* (1-3).

A ocorrência de *C. parapsilosis* é alta em crianças e em recém-nascidos prematuros que estão internados em unidades de terapia intensivas (4). A candidíase é bastante comum na área da neonatologia, sendo que ocorre de 2% a 20% nos recém-nascidos prematuros (5).

*C. parapsilosis* é um fungo leveduriforme oportunista causador de infecções sistêmicas, principalmente em pacientes oncológicos, pacientes internados em unidades de cuidados intensivos e em recém-nascidos. Por isso, o controle das infecções nosocomiais por *Candida* requer um conhecimento aprofundado da estirpe infectante e do estado imunológico do paciente internado (6). A referida espécie, é frequentemente encontrada na pele e a sua transmissão se dá de forma exógena, como pelas mãos (4). Um exemplo disso, pode ser constatado com os profissionais da saúde. Afirma-se isso, pois a análise das mãos de profissionais da área de saúde é destacada em vários trabalhos envolvendo profissionais de unidade de terapia intensiva (UTI), de hospital materno-infantil e laboratórios (7).

O modo de transmissão de *C. parapsilosis* ocorre por contato, ingestão ou inalação de partículas contaminadas que podem vir por meio dos sistemas de ventilação, ar condicionado, água, poeira, matéria orgânica em decomposição, como também em virtude de plantas e flores ornamentais, alimentos, obras de construção no estabelecimento hospitalar ou nas suas imediações e por intermédio de visitantes e profissionais de saúde (6).

O diagnóstico é feito mediante exames de cultura do sangue, de urina e líquido e é imprescindível para o correto tratamento (5). O tratamento de infecções fúngicas se dá por intermédio de fármacos antifúngicos, utilizados em casos de candidoses superficiais e candidemias (8).

Entretanto, há resistência aos fármacos antifúngicos por pacientes acometidos por várias espécies do gênero *Candida* e, em especial, por *C. parapsilosis* (8), sendo este o principal alvo do presente estudo. Desta forma, o presente trabalho tem por objetivo investigar o perfil de resistência de *C. parapsilosis* frente aos fármacos antifúngicos comumente utilizados na prática clínica.

## METODOLOGIA

Foi desenvolvida uma revisão sistemática da literatura, a partir da seleção de artigos científicos em português nas bases de dados Lilacs, Scielo, Pubmed, dentre outras, entre janeiro de 2013 até julho de 2020, utilizando as seguintes palavras-chave: “*Candida parapsilosis*”; “antifúngicos”; “resistência antifúngica”; e, “candidemia” como critérios de inclusão.

Os critérios de exclusão, por sua vez, referem-se aos artigos que tenham sido publicados antes do ano de 2013.

## REVISÃO DE LITERATURA

### *Candida parapsilosis*

Os estudos sobre *C. parapsilosis* surgiram, aproximadamente, em 1928, em Porto Rico, quando Ashford isolou esta levedura em fezes diarreicas de um paciente não identificado (9-10). Posteriormente, esta espécie foi identificada como agente de um caso fatal de endocardite em usuária de drogas intravenosas, em 1940 (10).

A partir do ano de 1990, a incidência de isolados de *C. parapsilosis* aumentou consideravelmente, sendo esta, apontada como a segunda espécie mais comum de *Candida* tanto na Ásia quanto na América do Sul (11). Na América Latina e, em especial, no Brasil, *C. parapsilosis* vem se destacando pela sua alta incidência, de aproximadamente 37,6% conforme recente estudo envolvendo 21 hospitais terciários, em sete países latino-americanos, e 672 episódios de candidemia (11-12).

O aumento de casos de *C. parapsilosis* tem ocorrido, principalmente, em virtude do aumento da população suscetível, bem como por ser uma espécie do gênero *Candida* caracterizada como capaz de expressar importantes fatores de virulência, que podem estar envolvidos com o agravamento de infecções, como a habilidade de produzir enzimas hidrolíticas e capacidade de formar biofilmes (13).

*C. parapsilosis* é definida como um patógeno exógeno e ubíquo do meio ambiente, motivo pelo qual é encontrada, por exemplo, em plantas, na água, no solo, na pele e também nas mucosas humanas e de animais (3, 12).

Além disso, *C. parapsilosis*, por sua persistência no ambiente hospitalar, pode estar muitas vezes associada ao uso de nutrição parenteral, causando infecções em lactantes e, inclusive, em neonatos (4, 9, 14). Entende-se, dessa forma, que a ocorrência desta espécie, é alta tanto em crianças quanto em recém-nascidos prematuros que estão internados em unidades de terapia intensivas (4).

Para Ferreira e Martins (7), a análise das mãos de profissionais da área de saúde é destacada em vários trabalhos envolvendo profissionais de unidade de terapia intensiva (UTI), de hospital materno-infantil e laboratório, pois por intermédio das mãos dos profissionais da saúde pode ocorrer a transmissão de *C. parapsilosis*.

Nota-se, que pacientes imunodeprimidos também são alvos de *C. parapsilosis*, uma vez que sua condição imunológica comprometida e frágil é considerada um fator predisponente. Em paciente imunodeprimido, verifica-se que há uma ruptura dos mecanismos de defesa do hospedeiro, motivo pelo qual poderá haver a proliferação desta levedura (5, 15). Infecções por esta espécie podem atingir índices elevados de mortalidade, os quais variam de 20% a 50%, a depender de cada caso em particular (5).

Para Hartmann et al. (15), verifica-se que o uso profilático de agentes antifúngicos sistêmicos, como o fluconazol, são utilizados geralmente em pacientes com alto risco de desenvolver candidemia, por exemplo, pacientes HIV positivos, transplantados, diabéticos e que fazem uso de glicocorticoides.

Morfologicamente, as células de *C. parapsilosis* podem ser ovais, redondas ou cilíndricas, não sendo capazes de formar hifas verdadeiras (3, 9). Quando cultivadas em Ágar Sabouraud Dextrose (ASD), verificam-se colônias brancas, cremosas, brilhantes e lisas ou com rugosidades.

Desde o ano de 2005, *C. parapsilosis* passou a ser reclassificada, segundo lições de Pinhati e Castro em três espécies distintas. Portanto, o complexo *parapsilosis* agrupa as espécies *C. parapsilosis* propriamente dita, *C. orthopsilosis* e *C. metapsilosis* (3, 11). Pacheco et al. explicam, ainda, que no tocante a essa classificação, que estas espécies ora descritas possuem particularidades quanto à formação de biofilmes, produção de enzimas e padrões de perfil de suscetibilidade aos antifúngicos (16).

Os estudos demonstram que *C. metapsilosis* não é capaz de produzir a enzima lipase, um relevante fator de virulência para as infecções por *Candida* (3). *C. parapsilosis*, por sua vez, produz tanto lipase quanto protease, sendo que apenas uma pequena quantidade de cepas de *C. orthopsilosis* produz lipase. Nota-se, assim, que *C. metapsilosis* deve ser considerada como espécie menos virulenta do que as demais, embora tenha a capacidade de causar doenças fúngicas graves (3).

Butler et al. apud Castro (3) foram responsáveis por disponibilizar o conhecimento da sequência do genoma da espécie *C. parapsilosis stricto sensu* e possibilitou mais estudos na Biologia com relação à virulência dessa espécie. Análises filogenéticas da sequência do genoma mitocondrial de *C. metapsilosis* mostram que *C. parapsilosis* e *C. orthopsilosis* são mais próximas entre si do que qualquer uma delas com *C. metapsilosis*.

Constata-se que infecções por *C. parapsilosis* podem ser prevenidas pela atenção às boas técnicas de controle de infecção, incluindo a higienização das mãos e adequada colocação e cuidados com cateter (12).

### Manifestações clínicas e fatores de risco

As manifestações clínicas causadas pelo gênero *Candida* são consideradas variadas e podem ocasionar infecção localizada nas mucosas, bem como doenças fatais, em decorrência da resposta imunológica de cada paciente. Portanto, os pacientes imunodeprimidos são alvo desta levedura devido à sua condição imunológica comprometida e frágil (5, 17).

Peixoto et al. (17) explica que várias são as formas de manifestação, ou seja, os sinais e sintomas de infecções por *Candida*, sendo que, dentre elas, citam-se: 1) a mucocutânea; 2) cutânea; e 3) sistêmica. A candidíase mucocutânea pode ser constatada na cavidade oral e vaginal e é entendida como a mais comum nos seres humanos. A candidíase cutânea pode se dar em várias partes do corpo, a exemplo das axilas, virilhas, mamas e abaixo das unhas. Já a candidíase sistêmica pode ser observada em diferentes locais, como: pulmões, meninges, bexiga, articulações, dentre outras (17).

Dentre as manifestações mucocutâneas, citam-se a candidíase orofaríngea, esofagite, candidíase vulvovaginal e balanite; e, dentre as cutâneas, podem-se citar a candidíase cutânea, candidíase mucocutânea crônica e candidíase congênita (17). Há, ainda, as infecções disseminadas (candidemia), destacando-se as ocasionadas por *C. parapsilosis* (17-18).

*C. parapsilosis*, em especial, pode ser responsável por causar vaginite, peritonite, candidíase oral, infecção do trato urinário, artrite séptica, peritonite, endocardite e septicemia (3, 18).

De acordo com Peixoto et al. (17), um dos fatores de risco para as candidemias é a utilização de antibióticos de amplo espectro, bem como o tempo prolongado de internação hospitalar, neutropenia, nutrição parental, sonda vesical, ventilação mecânica, cateter venoso central e colonização de vários sítios anatômicos por leveduras. Além desses fatores, a idade extrema, imunodepressão, insuficiência renal, como também diabetes, quimioterapia, radioterapia, lesão de mucosas, hemodiálise, cirurgia prévia, corticoterapia e infecção por HIV podem também ser destacados como fatores de risco para as candidemias (15-16). Afirma-se, ainda, que os pacientes podem vir a apresentar choque séptico e, inclusive, disseminação para múltiplos órgãos sem que haja positividade em hemoculturas (16).

Cabe salientar que o quadro clínico de candidemia é indistinguível daquele apresentado na

infecção bacteriana. Já o quadro histológico caracteriza-se por múltiplos microabscessos em diversos órgãos, a exemplo de olhos, rins, fígado, baço e cérebro. Porém, já houve relatos de microabscessos causados por *Candida* em quase todos os órgãos do ser humano (16).

Sendo assim, as manifestações clínicas de candidíase variam desde quadros esporádicos, crônicos, subagudos e agudos, envolvendo reações localizadas ou sistêmicas, de acordo com o sítio anatômico onde se encontra o microrganismo (18).

### Fatores de virulência

De acordo com estudos de Ribeiro *apud* Santana et al. (19), devido à existência de diferentes espécies do gênero *Candida*, constata-se que vários são os fatores de virulência dessas leveduras, sendo que tais fatores têm um papel fundamental na gênese do processo infeccioso, dentre esses, a aderência, polimorfismo, variabilidade fenotípica (*switching*), bem como a produção de enzimas extracelulares e toxinas.

Discorrem, nesse sentido, Hartmann et al. (20) ao esclarecer que a patogenicidade ou virulência de um microrganismo é definida pela sua capacidade de determinar doença, mediada por diversos fatores. Os fatores de virulência expressados pelo gênero *Candida* contribuem para a sua patogenicidade, uma vez que eles interferem na capacidade de aderência às células epiteliais, bem como em biomateriais (20). Assim, a aderência, a produção de tubo germinativo, dimorfismo (formação de micélio), variação fenotípica e genotípica, formação de biofilme, produção de toxina e produção de exoenzimas (proteínase e fosfolipase) podem ser citados como exemplos destes fatores (15). Ademais, *C. parapsilosis* apresenta uma alta expressão das enzimas proteínases e fosfolipases (21).

Complementam com o acima exposto, Brito et al. (22) ao explicarem também que a formação de hifa e pseudohifa por fungos do gênero *Candida* é descrita como fator de virulência, pois essas estruturas representam uma barreira para a fagocitose, impedindo sua eliminação no tecido epitelial.

### Tratamento das candidíases

As candidíases são consideradas doenças oportunistas e causadas por microrganismos fúngicos que estão presentes em muitos indivíduos (23). Nas candidíases superficiais, devem ser afastados os fatores que favorecem a patogenicidade da levedura e utilizados fármacos, geralmente de uso tópico, que geralmente levam a bons resultados. No entanto, para um correto tratamento, além do quadro clínico do paciente, não se pode descartar exames laboratoriais, como o micológico direto e a cultura (24).

Existem, na atualidade, alguns agentes orais que são muito bem absorvidos e empregados, exemplificadamente, nas candidíases oral e vaginal. Porém, nos processos sistêmicos, é comum utilizar-se de medicações via oral ou parenteral (24).

Rorato (24) explica que para candidíases superficiais, há a possibilidade de empregar solução de violeta de genciana, bicarbonato ou borato de sódio, compostos iodados, derivados imidazólicos (como o clotrimazol, miconazol, cetoconazol, oxiconazol, terconazol) e derivados poliênicos (como a nistatina).

Em casos mais extensos, há também a possibilidade de empregar fármacos sistêmicos,

como, por exemplo, o itraconazol ou o fluconazol. Na candidíase sistêmica, a anfotericina B é um dos fármacos de escolha, sendo também empregados a fluorocitosina e os derivados triazólicos como o fluconazol e o itraconazol (24).

Bitencourt et al. (25) discorrem, nesse sentido, que dentre os fármacos antifúngicos que podem ser utilizados no tratamento das candidíases, citam-se, então, fluconazol, itraconazol e nistatina, apesar de outros serem utilizados, conforme se verificará adiante quando se tratar dos agentes antifúngicos propriamente ditos (25-26). Em pacientes com infecções por *C. parapsilosis* é preferível usar fluconazol, e ainda, é recomendada a retirada dos catéteres para os pacientes com candidemia por esta espécie (27).

### **Derivados poliênicos**

Os derivados poliênicos vêm sendo empregados há mais de cinquenta anos e podem ser considerados como uma classe de fármacos antifúngicos de utilização restrita, uma vez que possuem elevada toxicidade renal (28-29), com observação de efeitos colaterais provenientes da infusão, a exemplo de calafrios, febre, cefaleia e tremores (30).

De acordo com estudos de Rocha e Sidrim apud Schlemmer (29) e Leite (31), foi no início da década de 1950 que surgiram os derivados poliênicos e que são assim denominados por possuírem múltiplas ligações duplas. Portanto, estes são considerados como a mais antiga família de fármacos antifúngicos.

Os derivados poliênicos pertencem ao grupo dos polienos, sendo que os dois fármacos mais utilizados na área clínica são a anfotericina B e a nistatina (29-30). Para Leite, estes fármacos têm uma estrutura macrocíclica que se caracteriza por átomos de carbono divalentes e dispostos em série (31). Agem sobre a membrana celular se ligando ao ergosterol, formando-se, então, canais ou grandes poros que acabam gerando a morte da célula (28, 30), devido ao aumento da permeabilidade celular da membrana fúngica (31).

Os derivados poliênicos podem causar alterações graves no equilíbrio iônico e, conseqüentemente, uma grande perda de pequenas moléculas e eletrólitos do meio intracelular, em especial a perda de potássio intracelular, o que altera a homeostase do microrganismo (31).

### **Derivados azólicos**

Os derivados azólicos são uma classe de fármacos antifúngicos de ampla utilização, bastante estudada no tocante aos mecanismos de ação e resistência. Seu principal mecanismo de ação se baseia no bloqueio da síntese de ergosterol na membrana da célula fúngica. Dentre tais derivados, citam-se o fluconazol, cetoconazol e itraconazol (32-34).

De acordo com estudo de Simões, Fonseca e Figueiral, os derivados azólicos são, normalmente, administrados via oral e não apresentam efeitos secundários (apesar de, em alguns casos, haver efeito hepatotóxico) (35). Tais fármacos são seguros e eficazes, sendo uma das primeiras opções de antifúngicos sistêmicos. Compreende-se, assim, que os derivados azólicos são menos tóxicos que os poliênicos e possuem boa biodisponibilidade quando administrados via oral (32).

Salientam Barbosa e Faria (32), que tais derivados podem ser também utilizados em tratamento tópico em várias formas farmacêuticas, como pomadas, cremes, soluções, pós,

preparações orais e intravenosas.

Destaca-se ainda, que os derivados azólicos agem inibindo a biossíntese de ergosterol. Atuam sobre as enzimas do citocromo p450, bloqueando a demetilação do lanosterol e a síntese do ergosterol, consequentemente, há uma alteração da permeabilidade da membrana e viabilidade fúngica. Além disso, os derivados azólicos agem modificando a síntese de lipídeos e inativando enzimas do processo oxidativo dos fungos (32).

### **Análogos da pirimidina**

Os análogos da pirimidina são uma classe de fármacos antifúngicos que têm como mecanismo de ação a inibição da síntese de DNA e RNA (36). Segundo Carmona e Limper apud Jorge (37), a flucitosina integra os análogos da pirimidina e não tem por si só uma atividade antifúngica. No entanto, quando é absorvida pelas células fúngicas, a enzima citosina desaminase tem o condão de transformá-la no metabolismo ativo. Destaca-se, ainda, que o fluorouracilo (5-FU) será incorporado, consequentemente, no DNA e no RNA interferindo e também impedindo a sua síntese (37).

Antes de tratar acerca da resistência à flucitosina, destaca-se que esta é uma substância que foi descoberta no ano de 1957 e é uma pirimidina fluorada e sintética que apresenta efeitos fúngicos. Logo depois de sua administração, que é realizada via oral, ela se transforma, no interior da célula fúngica, em fluoruracil e fluordesoxiuridina. Por isso, explica Fay, que essa transformação “comporta-se como um antimetabólito que interfere na biossíntese dos ácidos nucleicos e nucleotídeos vitais para o crescimento do fungo” (38).

Os análogos da pirimidina têm um amplo espectro frente a vários microrganismos, a exemplo das várias espécies de *Candida*, como, por exemplo, *C. parapsilosis* (37, 39).

Esses análogos de pirimidina são potentes agentes mielossupressores e não devem ser administrados em monoterapia pelo elevado risco de aquisição de resistência, sendo sempre associada a outros agentes, com especial destaque à anfotericina B (37, 40).

Vários são os efeitos colaterais que podem ser causados pelos análogos da pirimidina, citam-se, dentre eles, lesão no epitélio gastrointestinal, alterações cerebelares, fraqueza geral, perda de peso, queda dos pelos do corpo, enjoo, tontura, ressecamento da pele, descamação e dor ou ardência ao urinar (40).

Além da flucitosina já mencionada anteriormente, podem ser considerados como agentes análogos da pirimidina a azacitidina, citarabina, fluxoridina e fluorouracil (41-42).

### **Equinocandinas**

As equinocandinas surgiram no decorrer da década de 1970 e são consideradas como a mais nova classe de fármacos antifúngicos, motivo pelo qual podem ser uma importante alternativa na farmacoterapia antimicótica (30, 43). Tratam-se de lipopeptídeos semi-sintéticos provenientes de alguns fungos (anidulafungina, derivada de *Aspergillus nidulans*, caspofungina, que é produzida a partir da pneumocandina B e extraída de *Glarea lozoyentis*, e a micafungina que é produzida a partir do hexapeptídeo FR901370, extraído de *Coleophoma* sp.). Atuam na parede celular fúngica inibindo a síntese de  $\beta$ -1,3-D-glucana, um polímero de função estrutural fundamental. O bloqueio de sua síntese gera uma ruptura da parede celular e um desequilíbrio osmótico, prejudicando a viabilidade do

microrganismo e resultando em uma atividade fungicida especialmente em cepas de *Candida* (30, 43, 44).

Os agentes antifúngicos pertencentes à classe das equinocandinas caracterizam-se por apresentarem estrutura química de hexapeptídeos cíclicos ligados a uma cadeia lateral de ácido graxo (43). São fármacos bem tolerados, pois produzem menos efeitos adversos do que outros fármacos e têm um amplo espectro de ação (30, 44).

### **Associação antifúngica**

O tratamento combinado entre derivados vegetais e antifúngicos ou entre antifúngicos e outros fármacos ou mesmo entre os próprios antifúngicos pode ocorrer para que haja melhor resultado no tratamento do paciente (2, 16, 45).

A exemplo de associação entre derivados vegetais e antifúngicos, ocorre quando se utilizam tais derivados em complemento à farmacologia tradicional. Por isso, explicam Pacheco et al., a utilização da *Curcuma longa* e de anfotericina B apresentam atividade antifúngica frente à *C. parapsilosis* de maneira dose-dependente, evidenciando o potencial antifúngico da referida planta (16).

A associação entre antifúngicos visa à potencialização da eficácia aliada à redução na toxicidade. Por isso, a terapia de combinação antifúngica é atraente, uma vez que oferece a possibilidade de sinergia ou, pelo menos, aditividade entre a ação dos fármacos utilizados (46).

Ao combinar diferentes mecanismos de ação, possibilita-se a sua atuação conjunta de forma a ter alvos complementares dentro das células fúngicas e que podem inibir diferentes estágios nas vias bioquímicas intracelulares fúngicas ou mesmo aumentar a penetração do outro agente antifúngico (46).

Portanto, a associação de fármacos antifúngicos apresenta, em alguns casos, resultados satisfatórios, e até mesmo, promissores (47).

### **Resistência aos antifúngicos**

A falha na terapia antifúngica pode ocorrer por diversos fatores, como resistência *in vitro* (intrínseca ou desenvolvida ao longo da terapia) ou resistência clínica (48). A resistência clínica ocorre quando o fungo é aparentemente susceptível ao antifúngico *in vitro*, porém não *in vivo*, devido à impossibilidade do antifúngico agir no seu alvo. Pode ser resultado de terapia em pacientes muito imunodeprimidos, neutropênicos, abscessos fechados ou infecção em tecidos pouco vascularizados ou ainda, falta de aderência do paciente ao tratamento e formação de biofilmes em próteses e cateteres (49). *C. parapsilosis* possui a habilidade de produzir biofilmes (50).

Por sua vez, a resistência intrínseca é uma característica fenotípica de determinada espécie, conferindo assim, a resistência inata antes da exposição da levedura ao antifúngico. Em contrapartida, a resistência adquirida ocorre quando a levedura desenvolve mutações após a exposição ao antifúngico e posteriormente há a seleção dos mutantes resistentes (49).

*C. parapsilosis* é considerada como uma das espécies de candidemia que afetam, atualmente, muitos indivíduos, motivo pelo qual pode ser entendida como aquela responsável por infecções em mais de 50% (cinquenta por cento) dos casos (51).



Colombo (50) discorre que não é tarefa fácil descobrir como os fungos adquirem capacidade de causar infecções nem como resistem a certos tipos de fármacos.

### **Resistência aos poliênicos**

A resistência aos poliênicos pode ser constatada em algumas espécies de *Candida*. Os mecanismos envolvidos neste aumento de resistência resultam de alterações na composição da membrana plasmática fúngica, diminuição do acesso ao fármaco devido às alterações quantitativas de esfingolipídeos na membrana com redução da formação de ergosterol e funcionamento incorreto de bombas de efluxo, mutações do gene ERG3, levando à formação de esteróis com menor afinidade de ligação da anfotericina B e supressão de bombas de efluxo (48).

Apesar da utilização clínica e médica há mais de cinquenta anos da anfotericina B, nota-se escassos relatos de resistência a esse agente (48).

Existem várias causas de resistência aos poliênicos. Por isso, para Fay (38), a resistência aos poliênicos está primariamente relacionada a alterações qualitativas e quantitativa de lipídios (ergosterol) da membrana celular fúngica. Os mecanismos bioquímicos de resistência acabam por incluir a diminuição do conteúdo do ergosterol e relativo às transformações na composição fenotípica, tais como, mudanças na biossíntese de proteínas e também de enzimas (38, 52, 53).

A resistência antifúngica aos poliênicos pode ser ocasionada pelo uso prolongado desses fármacos, podendo interferir nas condições clínicas dos pacientes, motivo pelo qual pode gerar imunossupressão, possibilidade de interação medicamentosa, presença de abscessos e uso de cateteres, dentre outros (54).

Sendo assim, *C. parapsilosis* pode apresentar resistência aos poliênicos, em especial, à anfotericina B, em virtude de alteração dos lipídios da membrana celular do fungo (55-56).

### **Resistência aos azólicos**

A resistência aos azólicos pode ser observada em algumas espécies de *Candida*, em especial, naqueles pacientes que usam por tempo prolongado este tipo de fármaco (1, 57).

Constata-se a resistência aos azólicos em decorrência de infecções de difícil tratamento (1). Salienta-se também, que há resistência de *C. parapsilosis* a determinados fármacos azólicos, como, por exemplo, o fluconazol, tal como apontam Pippi (58) e Pinhati (11). Pippi (58) explica, assim, que “todos os isolados de *C. parapsilosis* expostos ao fluconazol apresentaram também mudanças macromorfológicas”.

A utilização contínua de fármacos azólicos reflete uma promoção da transformação fúngica, direcionando cepas menos sensíveis (38).

Sampaio (59) relata que outras espécies do gênero *Candida* também possuem resistência natural ao fluconazol, o que dificulta sobremaneira o tratamento da infecção.

A resistência primária de derivados azólicos e, especialmente em relação ao fluconazol, vem se tornando muito comum, podendo representar um grande risco. Afirma-se isso, porque a resistência aos derivados azólicos tem posição de liderança dentre os relatos publicados (59).

Entretanto, não se pode desprezar a resistência secundária dos derivados azólicos, porque esta pode ocorrer, exemplificadamente, para *Candida krusei*, *Candida glabrata*; *Candida albicans* e *Candida tropicalis* (59).

A resistência aos azólicos é muito comum em casos que envolvem infecções fúngicas, razão pela qual não se consegue eliminar definitivamente o fracasso terapêutico deixando o paciente vulnerável (59). *C. parapsilosis* pode apresentar resistência aos azólicos, como, por exemplo, ao voriconazol e ao fluconazol (11, 55-56, 60).

### **Resistência à flucitosina**

A resistência à flucitosina pode ser constatada em alguns casos de *Candida* e, nos estudos de Spampinato e Leonardi apud Silva, pode acontecer em virtude da modificação da captação dessa substância devido às mutações do gene que codifica a citosina permease. Por isso, a consequência é a redução no acúmulo do fármaco intracelular ou mutação de genes que são os principais responsáveis por codificar as enzimas citosina-desaminase e fosforibosil luracilo transferase, respectivamente, alterando a concentração do medicamento e diminuindo seu efeito (61).

Corroborando com o exposto, Pfaller apud Silva (61) ao esclarecer que os mecanismos de resistência à flucitosina estão diretamente ligados à mudança na enzima citosina permease, sendo esta a principal responsável pela internalização do fármaco na célula fúngica.

As mudanças na enzima citosina permease também são responsáveis por alterações na enzima citosina desaminase; pela conversão de flucitosina e mudanças na enzima uracila fosforibosil transferase e responsável pela transformação de fluorouracil em monofosfato de fluorouridina e que impossibilita, principalmente, o comprometimento do RNA e a síntese proteica da célula fúngica (61).

Diante de todo o exposto, verifica-se que há a observação de resistência à flucitosina em muitos casos, motivo pelo qual, dentre tais casos, cita-se *C. parapsilosis*. Pippi explica que essa resistência está frequentemente associada às intervenções cirúrgicas, tratamento de terapia intensiva, pacientes com câncer, dentre outros (58). *C. parapsilosis* pode apresentar resistência *in vitro* à flucitosina e, principalmente, com taxas que variam de 2% a 6,4% (3, 55).

### **Resistência às equinocandinas**

Apesar de ainda ser considerado um fenômeno raro, existem alguns casos de resistência ao tratamento com equinocandinas datados desde 2005. Portanto, há uma preocupação crescente com a possibilidade de seleção de isolados e/ou espécies resistentes a estes antifúngicos (43, 62).

Siqueira (43) explica que alguns estudos recentes vêm demonstrando aumento de casos de resistência às equinocandinas, sendo que esse aumento pode estar intimamente relacionado com a maior utilização dessa classe de fármacos.

O principal mecanismo de resistência das equinocandinas está relacionado à ocorrência de mutações nos genes FKS, que codificam a enzima  $\beta$ -1,3-D-glucano-sintase. Essas mutações ora mencionadas podem resultar na alteração conformacional da enzima e na diminuição da afinidade de interação com as equinocandinas, o que, conseqüentemente, acarreta resistência a essa classe de fármacos (43).

A proporção de isolados de *C. krusei* e *C. parapsilosis* resistentes à micafungina aumentou de 2,4% para 5,7% e de 0,0% para 3,1%, respectivamente, no período de 2004 a 2009 (43). Fay (38) e Castro (3) esclarecem que a resistência aos fármacos antifúngicos vem sendo notada com frequência e chamando a atenção dos autores. Por isso, no tocante à *C. parapsilosis*, nota-se a ocorrência de resistência com relação às equinocandinas.

Nota-se, ante o ora exposto, que pode haver resistência as equinocandinas em várias espécies de *Candida*, apesar de essa resistência não ser tão comum quanto as demais tratadas anteriormente e, em especial, com relação aos poliênicos, azólicos e também no tocante à flucitosina (43, 44, 62).

### **Novas possibilidades de tratamento das candidíases**

Além dos tratamentos supracitados, há novas possibilidades terapêuticas, como tratamentos naturais e com fármacos a base de plantas e/ou de origem animal, tal como o óleo de rã-touro (32, 63, 64) ou a cúrcuma longa (16).

Santos (65) também relata que o tratamento de candidíase em gestantes, por exemplo, pode consistir na utilização de probióticos, sendo esta uma nova possibilidade de tratamento.

## **CONCLUSÃO**

Com a realização do presente artigo foi possível concluir que a resistência aos poliênicos e às equinocandinas é pouco comum entre *C. parapsilosis*. Embora esta espécie seja normalmente sensível aos azólicos, há baixa frequência de resistência antifúngica para esta classe de fármacos, principalmente para o voriconazol e fluconazol. Além disso, *C. parapsilosis* também pode apresentar resistência antifúngica para flucitosina.

Portanto, sugere-se estratégias para se evitar e combater o aparecimento de resistência aos antifúngicos, como, por exemplo, a correta identificação ao nível de espécie e escolha de um antifúngico mais adequado para a mesma, uso correto nas dosagens do fármaco, aderência do paciente ao tratamento, acompanhamento das mudanças no perfil de suscetibilidade das leveduras e estudos de vigilância epidemiológica.

## **REFERÊNCIAS**

- (1) ALTHAUS, V. A. et al. Espécies de *Candida* spp. em isolados clínicos e suscetibilidade a antifúngicos de uso hospitalar. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 8, n. 1, p. 7-17, jan./abr. 2015.
- (2) ABRANTES, M. R. et al. Atividade antifúngica de óleos essenciais sobre leveduras *Candida* não *albicans*. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 94, n. 3, p. 227-233, 2013.
- (3) CASTRO, M. C. A. **Ocorrência de espécies do complexo *Candida Parapsilosis* em amostras biológicas de pacientes e profissionais de saúde de hospitais de Natal/RN**. Dissertação (Mestrado

em Biologia Parasitária), 78 fls., 2017. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Biociências, Instituto de Medicina Tropical, Programa de Pós-Graduação em Biologia Parasitária, Natal, 2017.

- (4) FERNANDO, F. S. et al. Contaminação por fungos antes e após limpeza e desinfecção de colchões hospitalares. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 26, n. 5, São Paulo, 2013.
- (5) ARAÚJO, J. E. T. et al. Candidíase invasiva e alterações bucais em recém-nascidos prematuros. **Einsten**, v. 11, n. 1, p. 71-75, 2013.
- (6) SABINO, R. et al. Genotipagem de *Candida parapsilosis* com marcadores de DNA microsatélite: uma ferramenta para o estudo e controle das infecções hospitalares. **Instituto Nacional de Saúde**, p. 30-33, 2014.
- (7) FERREIRA, M. A. MARTINS, D. Ocorrência de espécies fúngicas isoladas a partir de mãos e unhas de trabalhadores. **Revista Brasileira de Medicina do Trabalho**, v. 14, n. 1, p. 60-70, 2016.
- (8) VIEIRA, F.; NASCIMENTO, T. Resistência a fármacos antifúngicos por *cândida* e abordagem terapêutica. **Revista Portuguesa de Farmacoterapia**, v. 9, p. 161-168, 2017.
- (9) BRITO, L. L. **Atividade biológica do extrato de moléculas de *Euterpe oleracea* Mart. (açai) sobre biofilme de *Candida parapsilosis* e *C. tropicalis***. Dissertação (Mestrado em Saúde do Adulto e da Criança), 77 fls., 2017. Universidade Federal do Maranhão, Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto e da Criança, Mestrado Acadêmico, São Luís, 2017.
- (10) ROBERTO, A. E. M. **Deteção de resistência as equinocandinas de isolados clínicos de *Candida parapsilosis stricto sensu*, *Candida orthopsilosis* e *Candida metapsilosis* através de espectrometria de massas**. Dissertação (Mestrado em Biologia de Fungos), 95 fls., 2016. Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Pós-Graduação em Biologia de Fungos, Recife, 2016.
- (11) PINHATI, H. **Surto de candidemia por *Candida Parapsilosis* resistente ao fluconazol, em um hospital de Brasília**: caracterização clínica, molecular e avaliação dos fatores associados. Tese (Doutorado em Medicina), 107 fls., 2015. Universidade de Brasília, Faculdade de Medicina, Brasília, 2015.
- (12) CONSTANTE, C. C. **Candidemia por *Candida parapsilosis*, *C. orthopsilosis* e *C. metapsilosis***: estudo dos fatores de risco, tipagem molecular e suscetibilidade *in vitro* a caspofungina. Dissertação (Mestrado em Patologia), 56 fls., 2013. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA, Curso de Pós-Graduação em Patologia, Porto Alegre, 2013.
- (13) MATTIELLO, S. P. **Caracterização de biofilmes polimicrobianos de *Candida parapsilosis* com *Staphylococcus aureus* ou *Acinetobacter* sp. e avaliação de sua sensibilidade a sanitizantes e a antimicrobianos**. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Biomolecular), 41 fls., 2015. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Faculdade de Biociências, Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular, Porto Alegre, 2015.
- (14) SABINO, R. et. al. Contribuição para o controle da infecção nosocomial de *Candida Parapsilosis* por tipagem com marcadores de DNA microsatélite. **Repositório Científico, Instituto Nacional de Saúde**, maio 2013.
- (15) HARTMANN, A. et al. Incidência de *Candida* spp. na mucosa oral de pacientes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) no município de Santo Ângelo-RS. **R. Epidemiol. Control. Infec.**, Santa Cruz do Sul, v. 6, n. 3, p. 125-130, 2016.

- (16) PACHECO, D. D. R. et al. Avaliação da atividade antifúngica de Curcuma longa sobre *Candida parapsilosis*. **Revista de Patologia Tropical**, v. 44, n. 3, p. 258-270, 2015.
- (17) PEIXOTO, J. V. et al. Candidíase – uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 8, n. 2, p. 75-82, jun./ago. 2014.
- (18) MARRETTO, J. P. M. **Caracterização da candidemia por *Candida parapsilosis* (sensu lato) em recém-nascidos**: aspectos epidemiológicos, clínicos, moleculares e susceptibilidade a antifúngicos. Tese (Doutorado em Ciências), 77 fls., 2014. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Programa de Pediatria, São Paulo, 2014.
- (19) SANTANA, D. P. et al. Ação de chalconas contra a formação de biofilme de *Candida albicans*. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 36, n. 1, p. 83-90, 2015.
- (20) ANDREOLA, P. et al. Estudo comparativo entre a produção de fosfolipases extracelulares e proteinases do gênero *Candida* isoladas a partir de infecções de cavidade oral. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 45, n. 4, jul./ago. 2016.
- (21) CHACON, D. A. **Avaliação de fatores de virulência de isolados clínicos e ambientais do complexo *Candida parapsilosis***. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal, RN, 2019.
- (22) BRITO, D. I. V. et al. Análise fitoquímica e atividade antifúngica do óleo essencial de folhas de *Lippia sidoides* Cham. e do Timol contra cepas de *Candida* spp. **Revista Brasileira de Plantas Medicináveis**, v. 17, n. 4, p. 836-844, Campinas, 2015.
- (23) BATISTA et al. Candidíase oral em pacientes internados em UTI. **Revista Brasileira de Odontologia**, v. 71, n. 2, p. 176-179, Rio de Janeiro, jul./dez. 2014.
- (24) RORATO, V. C. **Investigação química, toxicidade *in vivo* e *in vitro*, citotoxicidade e propriedades antifúngicas de Myracrodruon urundeuva Allemão sobre *Candida* spp. isoladas de candidíase vaginal**. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde), 74 fls., 2013. Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde, Dourados, 2013.
- (25) BITENCOURT, F. O. et al. Avaliação da atividade antifúngica de formulações semisólidas contendo extrato hidroalcoólico de própolis vermelha. **Scientia Plena**, v. 10, n. 10, p. 01-11, 2014.
- (26) SENA, L. F.; CARDOSO, S. H.; MOURA, R. S. Avaliação da atividade antibiótica do extrato de lúpulo (*Humulus lupulus*) sobre *Candida tropicalis* e *Candida parapsilosis*. **Anais do Programa de Iniciação Científica da UniEvangélica**, v. 23, n. 1, p. 2521-2523, 2018.
- (27) (COMHUPES) Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos. Diretrizes Clínicas – Tratamento de Infecções Fúngicas. Jun 2012/19. Disponível em: [http://www2.ebserh.gov.br/documents/1975526/2520527/diretriz\\_19\\_tratamento\\_de\\_infecoes\\_fungicas\\_revisada.pdf/cd4fe4fb-2ddb-4d90-92e7-a732e5f5988f](http://www2.ebserh.gov.br/documents/1975526/2520527/diretriz_19_tratamento_de_infecoes_fungicas_revisada.pdf/cd4fe4fb-2ddb-4d90-92e7-a732e5f5988f). Acesso em 16 ago. 2020.
- (28) MENEZES, E. A. et al. Suscetibilidade a antifúngicos e fatores de virulência de *Candida* spp. isoladas em Russas, Ceará. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 48, n. 1, p. 33-38, 2016.
- (29) SCHLEMMER, K. B. **Suscetibilidade *in vitro* de *Malassezia pachydermatis* frente a agentes antifúngicos e frações de óleos essenciais**. Dissertação (Mestrado em Farmacologia Aplicada à Produção Animal, 139 fls., 2014. Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Santa Maria, 2014.

- (30) DINIZ NETO, H. **Avaliação da atividade antifúngica do geraniol sobre *Candida albicans* e *Candida tropicalis* isoladas de conteúdo pulmonar.** Dissertação (Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos), 54 fls., 2018. Universidade Federal da Paraíba, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais Sintéticos e Bioativos, João Pessoa, 2018.
- (31) LEITE, M. C. A. **Citral e geraniol: atividade antifúngica *in vitro* sobre leveduras do gênero *Candida* de importância hospitalar.** Tese (Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos), 84 fls., 2015. Universidade Federal da Paraíba, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, João Pessoa, 2015.
- (32) BARBOSA, M. B.; FARIA, M. G. I. Produtos naturais como nova alternativa terapêutica para o tratamento de candidíase bucal. **Revista UNINGÁ Review**, v. 20, n. 1, p. 107-107, out./dez. 2014.
- (33) PITTOL, V. Solubilização de derivados azólicos utilizando saponinas de *Ilex paraguariensis* A. St. Hil. (mate): efeito na reversão da resistência antifúngica. **Salão UFRGS 2013: SIC - XXV SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS**, p. 01-50, 2013.
- (34) SUETH-SANTIAGO, V. et al. CYP51: uma boa ideia? **Revista Virtual de Química**, v. 7, n. 2, p. 539-575, mar./abr. 2015.
- (35) SIMÕES, R. J.; FONSECA, P.; FIGUEIRAL, M. H. Infecções por *Candida* spp na cavidade oral. **Odontologia Clínico-Científica (Online)**, v. 12, n. 1, Recife, jan./mar. 2013.
- (36) ROSSETI, I. B. **Efeitos da terapia fotodinâmica antimicrobiana e de compostos organocalcogêneos sobre *Candida albicans*.** Tese (Doutorado em Engenharia Biomédica), 38 fls., 2015. Universidade do Vale do Paraíba, Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica, São José dos Campos, 2015.
- (37) JORGE, I. M. F. **Emergência da infecção fúngica nas unidades de cuidados intensivos.** Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas), 92 fls., 2017. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, 2017.
- (38) FAY, V. da S. **Agentes fúngicos emergentes e o perfil de resistência de *Candida* spp. ao fluconazol documentados pelo laboratório central do Estado do Rio Grande do Sul.** Dissertação (Mestrado em Patologia), 72 fls., 2016. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, Porto Alegre, 2016.
- (39) ALMEIDA, C. M. **Avaliação *in vitro* dos potenciais antifúngico, antibiofilme e antiproliferativo do extrato da *Guapira graciliflora* Mart.** Dissertação (Mestrado em Odontologia), 88 fls., 2016. Universidade Estadual da Paraíba, Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, 2016.
- (40) CARVALHO, G. P. **Avaliação *in vivo* da atividade antitumoral extrato bruto etanólico e fração clorofórmica de *Vernonia scorpioides*.** Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas), 59 fls., 2013. Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Departamento de Bioquímica, Laboratório de Bioquímica Experimental, Florianópolis, 2013.
- (41) PERDIZ, A. P. **Atuação do enfermeiro nos cuidados ao paciente oncológico em uso de quimioterapia: um estudo bibliográfico.** Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Enfermagem Oncológica). Salvador, p. 1-14, 2014.
- (42) CARVALHO, G. A. C. **Impacto das intervenções do farmacêutico clínico no cuidado de pacientes oncológicos: uma revisão sistemática.** Dissertação (Mestrado em Ciências

Farmacêuticas), 55 fls., 2018. Universidade Federal de Sergipe, Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa, Mestrado em Ciências Farmacêuticas, São Cristóvão, 2018.

(43) SIQUEIRA, R. A. **Resistência às equinocandinas em pacientes com candidemia persistente.** Dissertação (Mestrado em Ciências), 99 fls., 2013. Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Departamento de

Medicina, Programa de Medicina Translacional, Mestrado em Ciências, São Paulo, 2013.

(44) BANDEIRA, L. A. **Suscetibilidade de isolados de *Candida dubliniensis* sensíveis e resistentes ao fluconazol frente a azólicos e equinocandinas.** Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), 90 fls., 2014. Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Santa Maria, 2014.

(45) LEITÃO, M. C. N. **Atividade antifúngica do óleo de *Melissa officinalis* L. (erva-cidreira) e de sua associação com antifúngicos licenciados sobre *Candida albicans*.** Dissertação (Mestrado em Odontologia), 42 fls., 2016. Universidade Federal da Paraíba, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, João Pessoa, 2016.

(46) MARTINS, A. et al. Caracterização do perfil de susceptibilidade a antifúngicos azólicos de uma micoteca como embasamento para estratégias de combate à candidemias. **Jornal of Infection Control**, ABIH – Associação Brasileira dos Profissionais em Controle de Infecções e Epidemiologia Hospitalar, v. 5, n. 4, 2016.

(47) SOARES, G. L. et al. Síntese e avaliação do prop-2-in-1-il 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritrohex-2-enopiranosídeo contra espécies não albicans de *Candida* e resultados da associação com a anfotericina B ou com o cetoconazol. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 9, n. 2, abr./jun. 2018.

(48) REBHAHM, B. R. **Consequências da aquisição da resistência à natamicina em espécies de *Candida*.** Dissertação (Mestrado em Microbiologia Agrícola e do Ambiente), 69 fls., 2017. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Agrícola e do Ambiente, Porto Alegre, 2017.

(49) VIEIRA, A. J. H.; SANTOS, J. I. Mecanismos de resistência de *Candida albicans* aos antifúngicos anfotericina B, fluconazol e caspofungina. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 47, 2015.

(50) COLOMBO, A. O ataque silencioso dos fungos: espécies de *Candida* e *Aspergillus* causam infecções resistentes a medicamentos e matam mais que malária e tuberculose. **Revista Pesquisa FAPESP**, ed. 243, maio 2016.

(51) JORNAL DA UNICAMP. **Infectologista alerta para riscos de fungo emergente.** 15/08/2017. Disponível em: <http://www.unicamp.br/unicamp/index.php/ju/noticias/2017/08/16/infectologista-alerta-para-riscos-de-fungo-emergente>. Acesso em: 01 out. 2019.

(52) GUERRA, F. Q. S. **Avaliação da atividade antifúngica dos compostos cumarínicos frente às cepas do gênero *Aspergillus*.** Tese (Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos), 138 fls., 2016. Universidade Federal da Paraíba, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, João Pessoa, 2016.

(53) SPADER, T. B. **Avaliação de suscetibilidade de *Rhodotorula mucilaginosa* frente a associações de antifúngicos com fármacos diversos.** Tese (Doutorado em Ciências Pneumológicas), 49 fls., 2017. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências, Pneumológicas, Porto Alegre, 2017.

(54) RANGEL, M. L. R. et al. Ação antifúngica da cloramina T em cepa de *Candida albicans*. **Revista Campo do Saber**, v. 4, n. 5, p. 1-24, out./nov. 2018.

- (55) CHASSOT, F. ***Candida parapsilosis***: resistência as equinocandinas e a suscetibilidade a antifúngicos isolados e em combinação. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas), 139 fls., 2016. Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, 2016.
- (56) GRAZZIOTIN, N. A. et al. Susceptibilidade de isolados de *Candida* de pacientes HIV positivos à azólicos e anfotericina B. **Saúde**, v. 41, n. 2, p. 169-174, Santa Maria, jul./dez. 2015.
- (57) VIRIATO, A. Terpenoides com atividade antifúngica para *Candida* Berkhout, causadoras de infecções hospitalares. **O Mundo da Saúde**, v. 38, n. 1, p. 40-50, São Paulo, 2014.
- (58) PIPPI, B. **Avaliação da capacidade de *Candida parapsilosis* e *Candida glabrata* mar. desenvolverem resistência fenotípica à própolis vermelha brasileira e ao fluconazol e avaliação de sua atividade antifúngica em associação com fluconazol e anidulafungina**. Dissertação (Mestrado em Microbiologia Agrícola e do Ambiente), 145 fls., 2014. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Agrícola e do Ambiente, Porto Alegre, 2014.
- (59) SAMPAIO, T. H. G. **Principais espécies de *Candida* sp associadas à infecções, e avaliação do perfil de suscetibilidade ao fluconazol**. Monografia (Graduação em Biomedicina), 24 fls., 2013. Universidade Católica de Brasília, Pró-Reitoria de Graduação, Curso de Biomedicina, Brasília, 2013.
- (60) VAGO, P. B. **Sensibilidade antifúngica e fatores de virulência de *Candida* spp. isoladas do ducto nasolacrimal e conjuntiva ocular de equinos**. Universidade Estadual do Ceará, 10/12/2015.
- (61) SILVA, S. N. B. **Prospecção de peptídeos com atividade antifúngica a partir do coral *Phyllogorgia dilatata***. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia), 33 fls., 2014. Universidade Católica de Brasília, Pró-Reitoria de Graduação, Curso de Farmácia, Brasília, 2014.
- (62) BERTO, C. et al. Bases da resistência antifúngica: uma revisão comentada. **Revista UNINGÁ**, v. 55, n. 3, p. 52-71, jul./set. 2018.
- (63) PORTELA, B. Y. M.; MENEZES, S. A.; VANDESMET, L. C. S. A família Myrtaceae: perspectivas atuais para o tratamento de infecções causadas por *Candida* spp. **Mostra Científica de Biomedicina**, v. 4, n. 1, Quixadá, jun. 2019.
- (64) SILVA, S. S. M. O. **Emulsão bucal de óleo de rã-touro (*Rana catesbeiana* Shaw): um potencial sistema mucoadesivo para o tratamento da candidíase oral**. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde), 47 fls., 2018. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Natal, 2018.
- (65) SANTOS, A. S. **Tratamento de candidíase em gestante com probióticos**. Monografia (Graduação em Farmácia), 27 fls., 2015. Faculdade de Educação e Meio Ambiente, Curso de Graduação em Farmácia, Ariquemes, 2015.

Recebido: 11 de dezembro de 2019

Aprovado: 20 de agosto de 2020



This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.