



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DE SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE FARMÁCIA

VIVIANE BARBOSA DA CUNHA

RESISTÊNCIA ANTIFÚNGICA EM QUADROS DE FUNGEMIAS: IMPLICAÇÕES NA
SUSCEPTIBILIDADE TERAPÊUTICA MEDIANTE FATORES DE RISCO

Recife-PE
2025

VIVIANE BARBOSA DA CUNHA

RESISTÊNCIA ANTIFÚNGICA EM QUADROS DE FUNGEMIA: IMPLICAÇÕES NA
SUSCEPTIBILIDADE TERAPÊUTICA MEDIANTE FATORES DE RISCO

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Farmácia da
Universidade Federal de Pernambuco
como parte dos requisitos para conclusão
e obtenção do título de bacharel em
Farmácia.

Orientador (a): Prof.^a Dra. Ana Beatriz Sotero Siqueira

Coorientador (a): Esp. Rafael da Fonseca Carvalho

Recife- PE

2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

BARBOSA DA CUNHA, VIVIANE.

RESISTÊNCIA ANTIFÚNGICA EM QUADROS DE FUNGEMIA:
IMPLICAÇÕES NA SUSCEPTIBILIDADE TERAPÊUTICA MEDIANTE
FATORES DE RISCO / VIVIANE BARBOSA DA CUNHA. - Recife, 2025.

49p : il.

Orientador(a): ANA BEATRIZ SOTEIRO SIQUEIRA

Coorientador(a): RAFAEL DA FONSECA CARVALHO

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2025.

Inclui referências.

1. Micologia. 2. Fungemias. 3. Fatores de risco. 4. Susceptibilidade
terapêutica. I. SOTEIRO SIQUEIRA, ANA BEATRIZ. (Orientação). II. DA
FONSECA CARVALHO, RAFAEL. (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA



Aprovada em: 07/04/2025

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
gov.br ANA BEATRIZ SOTERO SIQUEIRA
Data: 07/04/2025 15:30:38-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Ana Beatriz Sotero Siqueira
(Presidente e Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
gov.br SILVANA CABRAL MAGGI
Data: 07/04/2025 19:16:13-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Ma. Silvana Cabral Maggi
(Examinadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
gov.br JORGE BELEM OLIVEIRA JUNIOR
Data: 07/04/2025 15:34:16-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Jorge Belém Oliveira Júnior
(Examinador)
UNINASSAU

Documento assinado digitalmente
gov.br AZAEL FRANCISCO SILVA NETO
Data: 10/04/2025 13:48:52-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Me. Azael Francisco Silva Neto
(Suplente)
Universidade Federal de Pernambuco

Este trabalho é dedicado a toda a minha família
minha mãe Adeise, meu pai Jeovani, minhas tias,
primos e primas, avós, e aos meus amigos que
nunca me abandonaram. Um destaque
especial aos meus anjos que se encontram nos braços
de Deus: minha avó Ana, meu vô Lulu, meu tio
Valdir, meu querido Jorge da Silva e ao meu eterno
melhor amigo Renê Cabral.

AGRADECIMENTOS

À Deus e a espiritualidade pelo amparo e força que me sustentou até o fim do curso permitindo que eu vencesse as diversas barreiras dentro e fora da universidade, me tornando forte e corajosa para continuar minha luta.

À minha família que sempre me deu suporte para seguir minha jornada, me incentivando e me erguendo em todos os momentos. Em especial a minha mãe Adeise Barbosa, ao meu pai Jeovani Cunha sem vocês eu nunca conseguiria. Amo vocês. Aos meus tios e tias queridas, em especial Edileide e Vânia. Aos meus primos que sempre estiveram presente me dando forças: Josivaldo, Josivânia, Silvia, Silvânia, Tarcisio, Eronildo e demais. Meu muito obrigada, amo vocês! Aos meus avós paternos: Ivonete e Antônio, muito obrigada pelo carinho de sempre.

Aos meus orientadores Profa. Dra. Ana Beatriz Sotero e Esp. Rafael da Fonseca por toda orientação, conhecimento e experiência passada para que eu conseguisse concluir mais um ciclo.

Ao meu companheiro que me incentivou, me apoiou e se fez presente em toda conclusão do meu trabalho.

Aos meus amigos e colegas de curso. Em especial: Cecília, Bruno, Gabriel, Dante, André, Waneska e demais. Sem vocês eu definitivamente não conseguiria chegar até aqui.

À Maria Isabel de Sousa Barbosa, minha grande amiga durante a graduação que sempre me ajudou e se fez presente nos melhores e piores momentos de minha vida. Meu muito obrigada.

Ao meu amigo, minha estrelinha, Renê Cabral Henriques Neto que partiu para os braços do pai maior, mas, que me deu forças em todo o processo e ainda continua me dando forças e servindo de inspiração para que eu me torne uma excelente profissional tal qual o

mesmo. Amigo, meu muito obrigada por tudo. Eu te amo com todas as minhas forças. Isso é por você e pra você!

A um grande homem chamado Cel. Jorge da Silva que sempre acreditou em mim, e sempre me orientou a buscar conhecimento. Seu Jorge, onde o senhor estiver quero que saiba que lhe amo e lhe agradeço por todo o cuidado, carinho e respeito de sempre. Muito obrigada.

À minha avó Ana e ao meu avô Salustiano, minhas referências de amor e cuidado, muito obrigada por me ajudarem sempre e por me ensinarem tantas lições de vida. Eu amo vocês eternamente.

Por fim, agradeço a UFPE por ser minha casa durante esses anos de graduação, e por todo conhecimento que adquiri mediante processo. Gratidão!

RESUMO

Fungemia é a infecção da corrente sanguínea por leveduras de diversos gêneros, dentre eles o gênero *Candida*, foco de nossa pesquisa. Por se tratar de uma enfermidade sistêmica de caráter altamente invasivo, boas opções terapêuticas devem ser empregadas em tais quadros para que se tenha a resolução absoluta. Entretanto, é possível observar mutações e outros mecanismos de resistência a antifúngicos que limitam as opções terapêuticas e dificultam o tratamento. Arelado a tal impasse, existe um obstáculo de magnitude mais abrangente que agrava ainda mais doenças que englobam terapias com antifúngicos: os fatores de risco. O presente estudo tem como objetivo, verificar a susceptibilidade de leveduras etiológicas em fungemias a antifúngicos prescritos nos protocolos clínicos para tratamento, observando o impacto dos fatores de risco na terapia medicamentosa. Para isto, foi realizada uma revisão de literatura integrativa, com artigos de relevância sobre o tema, no período de 2020 a 2024. Os resultados obtidos demonstram que casos foram causados por *Candida albicans* (62,5%), seguido por *Candida parapsilosis* (25,0%) e *Candida tropicalis* (12,5%) protagonizando casos de fungemias. Como fatores de risco, foram constatados cateter venoso central (CVC) presente em 66,6% dos estudos, ventilação mecânica (33,3%), exposição prévia a antibióticos de amplo espectro (33,3%) e nutrição parenteral (NPT) (33,3%). Fluconazol, Voriconazol e Anfotericina B foram alguns dos antifúngicos prescritos. A maior alteração vista em relação a CIM's foi pelo Fluconazol que apresentou CIM's nos períodos de 2000-2008 CIM50 2µg/mL; CIM90 16µg/mL; e em tempos atuais 2008-2018 a progressão dos valores atingiu a marca de 4µg/mL para CIM50 e 32µg/mL para CIM90. Os resultados obtidos demonstram que fatores de risco elevam a criticidade da doença apesar das medidas de biossegurança e culturas de vigilância, impactando diretamente na terapia medicamentosa, devido ao surgimento de cepas selvagens resistentes à fármacos mediante fragilidade orgânica, constatando a relação entre patogenicidade, dificuldade terapêutica e os fatores de risco.

Palavras-chave: Fungemia, Antifúngicos, Fatores de risco, Resistência.

ABSTRACT

Fungemia is a bloodstream infection caused by yeasts of various genera, including Candida, which is the focus of our research. Since it is a highly invasive systemic disease, good therapeutic options must be used in such cases to achieve absolute resolution. However, mutations and other mechanisms of resistance to antifungals can be observed, which limit therapeutic options and make treatment difficult. Linked to this impasse, there is a more comprehensive obstacle that further aggravates diseases that involve antifungal therapies: risk factors. The present study aims to verify the susceptibility of etiological yeasts in fungemia to antifungals prescribed in clinical treatment protocols, observing the impact of risk factors on drug therapy. For this purpose, an integrative literature review was carried out, with relevant articles on the subject, from 2020 to 2024. The results obtained demonstrate that cases were caused by Candida albicans (62.5%), followed by Candida parapsilosis (25.0%) and Candida tropicalis (12.5%) leading cases of fungemia. As risk factors, central venous catheter (CVC) present in 66.6% of the studies, mechanical ventilation (33.3%), previous exposure to broad-spectrum antibiotics (33.3%) and parenteral nutrition (TPN) (33.3%) were found. Fluconazole, Voriconazole and Amphotericin B were some of the antifungals prescribed. The greatest change seen in relation to MICs was by Fluconazole, which presented MICs in the periods 2000-2008 MIC₅₀ 2 µg/mL; MIC₉₀ 16 µg/mL; and in current times 2008-2018 the progression of values reached the mark of 4µg/mL for MIC₅₀ and 32µg/mL for MIC₉₀. The results obtained demonstrate that risk factors increase the criticality of the disease despite biosafety measures and surveillance cultures, directly impacting drug therapy, due to the emergence of wild strains resistant to drugs due to organic fragility, confirming the relationship between pathogenicity, therapeutic difficulty and risk factors.

Keywords: Fungemia, Antifungals, Risk factors, Resistance.

LISTA DE ABREVIATURAS

CIM: Concentração Inibitória Mínima

GPI: Glicosilfosfatidilinositol

ALS: Proteínas semelhantes a aglutinina (*Agglutinin-Like Sequence*)

HWP1: Gene da proteína 1 da parede hifal (*Hyphal Wall Protein-1*)

ICS: Infecções da corrente sanguínea

CVC: Cateter venoso central

IHCA/ACLF: Insuficiência hepática crônica agudizada (*Acute-on-chronic liver failure*)

FLC: Fluconazol

VRC: Voriconazol

AMB: Anfotericina B

ANI: Anidulafungina

CAS: Caspofungina

MCA: Micafungina

POS: Posaconazol

CIM50: Concentração inibitória mínima para inibir 50% dos organismos em cultura

CIM90: Concentração inibitória mínima para inibir 90% dos organismos em cultura

NPT: Nutrição parenteral

DM: Diabetes mellitus

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1- Aspectos microscópicos de culturas de <i>Candida spp</i> | 17 |
| Figura 2- Características de <i>Candida</i> em cultura..... | 17 |
| Figura 3- Principais mecanismos de virulência de leveduras..... | 18 |
| Figura 4- Diferentes espécies de <i>Candida</i> e seus respectivos modos de formação de biofilme | 21 |
| Figura 5- <i>Candida albicans</i> - Cultura em Ágar Sabouraud..... | 22 |
| Figura 6- Tabela contendo percentuais sobre a prevalência de <i>C. parapsilosis</i> em países da América do Sul..... | 23 |
| Figura 7- Estrutura química da Anfotericina B..... | 28 |
| Figura 8- Estrutura química do Itraconazol..... | 28 |
| Figura 9- Estrutura química do Fluconazol | 29 |
| Figuras 10, 11 e 12 - Estruturas químicas das equinocandinas (micafungina, caspofungina e anidulafungina)..... | 30 |
| Figuras 13 e 14 - Placas de microdiluição utilizadas na determinação de concentrações inibitórias mínimas (CIMS's)..... | 31 |
| Figura 15 - Fluxograma de processo para seleção de artigos escolhidos para revisão..... | 34 |

QUADROS

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Quadro 1 - Síntese das obras selecionadas para construção discursiva da revisão..... | 36 |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|

GRÁFICOS

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Gráfico 1 -Espécies etiológicas de fungemias em pacientes hospitalizados no período de 2020 a 2024, presentes nos oito estudos selecionados para análise. | 38 |
| Gráfico 2- Fatores de risco presentes nos estudos analisados no período de 2020 a 2024 | 40 |
| Gráfico 3-Principais antifúngicos utilizados nos estudos selecionados nos anos de 2020-2024 | 42 |

SUMÁRIO

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1.0 - INTRODUÇÃO | 12 |
| 2.0- OBJETIVOS | 15 |
| 2.1 Objetivos gerais..... | 15 |
| 2.2- Objetivos específicos..... | 15 |
| 3.0- FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA | 16 |
| 3.1 O gênero <i>Candida</i> : Características, principais espécies e fatores de virulência..... | |
| 3.1.2- Biofilme..... | 19 |
| 3.2- Principais espécies envolvidas em casos de fungemias..... | 21 |
| 3.3- Fungemia e o ambiente hospitalar..... | 24 |
| 3.4- Fatores de risco e as fungemias | 25 |
| 3.5- Principais antifúngicos utilizados em quadros de fungemia..... | 26 |
| 3.5.1- Anfotericina B..... | 27 |
| 3.5.2- Itraconazol..... | 28 |
| 3.5.3 -Fluconazol..... | 28 |
| 3.5.4- As equinocandinas (Micafungina, Caspofungina e Anidulafungina)..... | 29 |
| 3.6- Antifungigramas e CIM's..... | 30 |
| 4.0- METODOLOGIA..... | 32 |
| 5.0- RESULTADOS E DISCUSSÃO | 35 |
| 5.1- Principais espécies de interesse clínico e seus impactos em pacientes acometidos com fungemias ao redor do mundo..... | 37 |
| 5.2- Principais fatores de risco em pacientes com fungemias..... | 39 |
| 5.3- Fatores de risco e o impacto na susceptibilidade a antifúngicos..... | 41 |
| 5.4- Fatores de risco e as fungemias em estudo no Brasil..... | 43 |
| 6.0- CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 45 |
| REFERÊNCIAS..... | 46 |

1 INTRODUÇÃO

Leveduras são fungos unicelulares, pertencentes ao Domínio Eukarya, que se caracterizam por serem eucariontes, com micromorfologia variada (elipsóides, globosas, piriformes, outras), reprodução por brotamento e macroscopicamente as culturas apresentam-se com textura mucóide a cremosa, coloração branca opaca e com topografia variada (Pappas *et al.*, 2018; Mezzari; Fuentefria., 2012). Brooks *et al.* (2014) descrevem as leveduras como algo complexo, constituído por aproximadamente 300 espécies. A categoria é marcada por possuir fenótipos semelhantes, todavia, em nível genético são consideradas altamente divergentes (Forsbeg *et al.*, 2019). Além de seus aspectos taxonômicos e demais características, as mesmas são responsáveis por diversas micoses que podem atingir distintas vias, por exemplo, cutânea, mucosa, fluidos biológicos e órgãos, sendo responsável por representar uma parcela significativa das infecções fúngicas oportunistas (Mezzari; Fuentefria, 2012; Ruping *et al.*, 2008).

Leveduras são encontradas normalmente no meio ambiente e na microbiota humana; cerca de 20-80% das espécies são encontradas no trato gastrointestinal de indivíduos adultos saudáveis, além de apontar um percentual de 20-30% por colonização na região vaginal entre as mulheres. Desse modo, o organismo leveduriforme promove patogenicidade, geralmente, quando ocorrem modificações nos mecanismos de defesa do indivíduo ou falha de barreiras anatômicas devido a problemas secundários. Algumas espécies já foram isoladas como causadoras de enfermidades, dentre elas: *Candida albicans*, *C. auris*, *Meyerozyma guilliermondii* (nome antigo: *C. guilhermondii*), *Pichia kudriazevii* (nome antigo: *C. krusei*), *C. parapsilosis*, *C. stellatoidea*, *C. tropicalis*, *C. kefyr*, *Clavispora lusitaniae* (nome antigo: *C. lusitaniae*), *C. pseudotropicalis*, *C. dublinensis*, *Diutina rugosa* (nome antigo: *C. rugosa*) e *Nakaseomyces glabratus* (nome antigo: *C. glabrata*). Os agentes etiológicos podem agir de diferentes maneiras em diferentes sítios corpóreos, podendo apresentar infecções mais comuns e recorrentes (ex: candidíase vaginal), ou formas mais invasivas e graves (ex: candidemia) (Forsbeg *et al.*, 2019; Kidd *et al.*, 2023)

Assim, infecções pelo gênero *Candida* e outros gêneros causadores de candidemia, possuem forte ligação com a condição geral do paciente, podendo desempenhar papéis mais agressivos ou apresentar espécies mais virulentas de acordo com a vulnerabilidade individual. (Pappas *et al.*, 2018)

As fungemias são definidas como a infecção da corrente sanguínea causada por leveduras, onde o gênero *Candida* pode ser o agente causador, ou, outras espécies relacionadas ao gênero como o complexo *Meyerozyma* (conhecido pelo antigo: *C. guilliermondii*), o gênero *Pichia* (antigo: *C. krusei*) ou o gênero *Nakaseomyces* (antigo: *C. glabrata*), sendo a apresentação patológica mais invasiva que possui alta taxa de mortalidade dentro a categoria (Mora Carpio; Climaco, 2024). Mora Carpio e Climaco, (2024) também expõem em sua obra que casos de fungemias estão diretamente relacionados com diferentes agentes causais, como por exemplo: períodos longos de hospitalização, exposição a antimicrobianos, terapias imunossupressoras, nutrição parenteral e procedimentos médicos invasivos. Além disso, atrelado a complexidade da problemática, a resistência de microrganismos atua como um agravante adicional em quadros de infecções sistêmicas, visto que, a limitação terapêutica é algo intrínseco.

O crescimento da resistência fúngica é algo progressivo apesar de todo avanço científico e tecnológico para contenção da problemática (Pfaller, 2012). Denning e Bromley, (2015) expressam em seus estudos que, em meados de 1990 a espécie *Candida albicans*, foi responsável pelo maior número de infecções e se mostrava sensível à classe dos azóis, a qual era destinada ao tratamento. Após 20 anos de uso terapêutico dos azóis, o quadro se reverteu exibindo espécies não-*albicans*, como por exemplo: *N. glabratus* (nome antigo: *C. glabrata*), *C. tropicalis* e *C. parapsilosis* que se apresentaram expondo níveis alarmantes de resistência, incluindo à classe dos azóis, assim como, abrangendo os fármacos pertencentes a divisão das equinocandinas, fato este que estreita as linhas de opções terapêuticas, tornando alguns casos intratáveis.

A partir disso, estudos demonstram que a resistência a antifúngicos pode ocasionar ou facilitar a infecção por formas invasivas e agressivas originando fungemia, em especial, a candidemia. Pacientes expostos a antibióticos e profilaxias antifúngicas para prevenção em procedimentos cirúrgicos invasivos ou por serem imunossuprimidos, tornam-se mais propícios a falha farmacoterapêutica devido a resistência fúngica previamente adquirida em detrimento, geralmente, de uma exposição prolongada aos medicamentos tendo como consequência uma mudança na microbiota humana, que torna o ambiente propício a ação de espécies resistentes, favorecendo o desenvolvimento de mutações de valor clínico relevante, visto que, implicam diretamente no tratamento de quadros de candidemia e outras formas invasivas dos gêneros envolvidos. (Berto *et al.*, 2018; Kim *et al.*, 2023; Pfeiffer *et al.*, 2010).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL:

Avaliar a relação entre fungemia por espécies dos clados de *Candida*, *Meyerozyma*, *Nakaseomyces* e *Pichia* com fatores de risco e seus impactos na susceptibilidade a antifúngicos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Determinar as espécies etiológicas de leveduras em casos de fungemia;
2. Conhecer os principais fatores de riscos relacionados a fungemia em pacientes hospitalizados;
3. Elencar principais antifúngicos utilizados na terapia medicamentosa para fungemia;
4. Indicar as Concentrações Inibitórias e Fungicidas Mínimas dos antifúngicos frente às espécies etiológicas de fungemia;

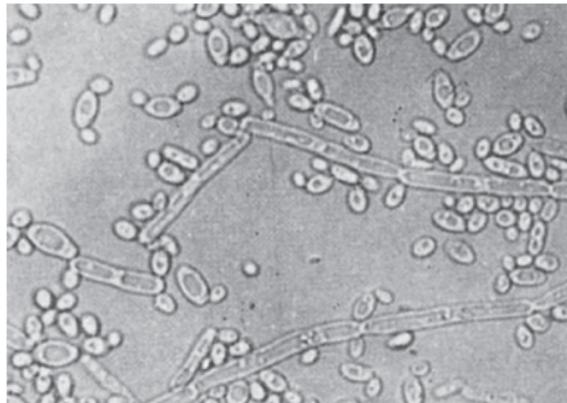
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 O gênero *Candida*: principais características, espécies e fatores de virulência

O gênero *Candida* engloba um grupo de leveduras pertencente ao Domínio Eukarya, caracterizando-se por serem unicelulares, que se reproduzem por brotamento com morfologia globosa, ovóide, elíptica (Figura 1), entre outras, variando entre blastosporos, hifas, pseudohifas (Wilson, 2024; Moraes; Leite; Goulart, 2008). Contém parede celular de quitina e membrana citoplasmática fosfolipídica (ergosterol) (Rocha *et al.*, 2021). Macroscopicamente, apresentam textura cremosa em cultura e superfície plana a rugosa (Figura 2)

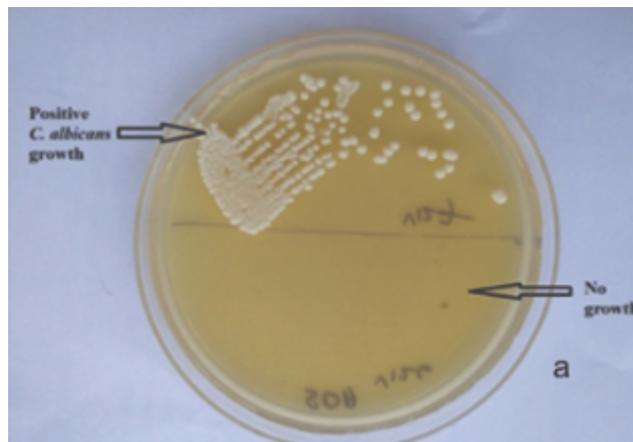
Espécies desse gênero estão presentes na natureza (água, solo, vegetais) como também em humanos, primatas, mamíferos selvagens, animais domésticos e pássaros (Sidrim; Rocha., 2004). Destaca-se na microbiota humana estando contidos na pele, sistema gastrointestinal e reprodutivo, além de serem agentes etiológicos de diversas micoses (Arnoni., 2014). Algumas espécies de interesse clínico são: *Candida albicans*, *C. auris*, *Meyerozyma guilliermondi* (nome antigo: *C. guilhermondii*), *Pichia kudriazevii* (nome antigo: *C. krusei*), *C. parapsilosis*, *C. stellatoidea*, *C. tropicallis*, *C. kefyr*, *Clavispora lusitaniae* (nome antigo: *C. lusitaniae*), *C. dublinensis*, *Diutina rugosa* (nome antigo: *C. rugosa*) e *Nakaseomyces glabratus* (nome antigo: *C. glabrata*) (Forsbeg *et al.*, 2019; Kidd *et al.*, 2023).

Figura 1 - Aspecto micromorfológico de *Candida* sp.



Fonte: Moraes, Leite e Goulart, 2008

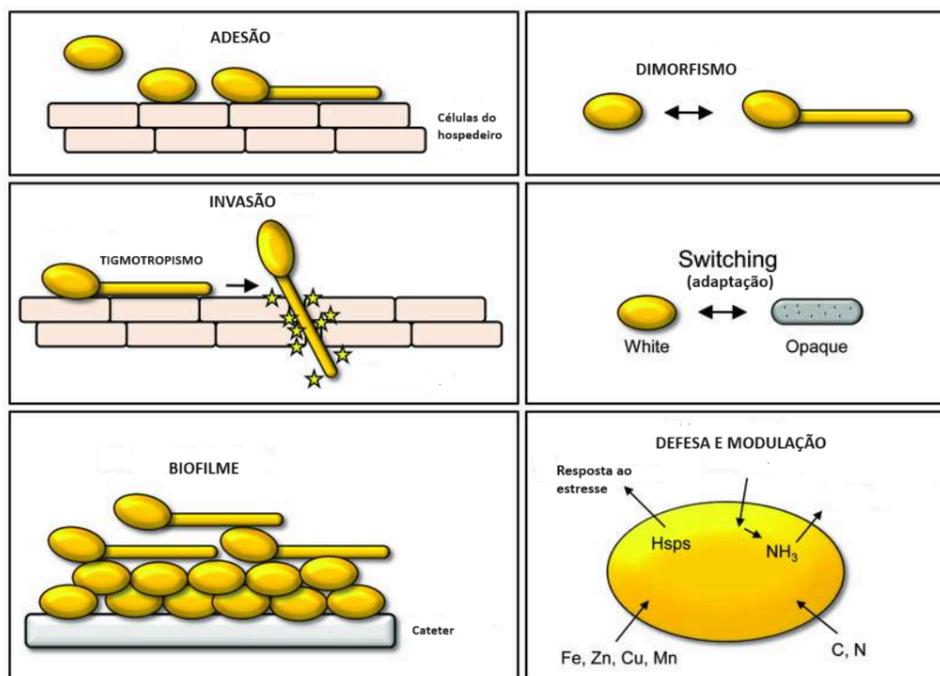
Figura 2 - Características de *Candida* em cultura - Ágar Sabouraud



Fonte: Kalaiarasan: Singh; Chaturvedula, 2017

Essas leveduras possuem diversos fatores de virulência, como exemplos principais: proteases, lipases, secreção de enzimas hidrolíticas, adesinas, invasinas, tigmotropismo, bomba de efluxo, formação de biofilme e polimorfismo celular (Staniszewska, 2020; Mayer *et al.*, 2013) (Fig 3).

Figura 3 - Principais mecanismos de virulência de leveduras



Fonte: Adaptado de Mayer; Wilson; Hube (2013)

As proteases agem como enzimas de forma essencial para consolidação do sucesso patogênico. Em especial a espécie *Candida albicans*, tem forte dependência da ação de “proteínas SAP”, uma família de 10 aspartil-proteinases que são secretadas e se tornam as principais responsáveis pelos mecanismos de virulência. Elas possuem funções especializadas como: Digestão de moléculas para obtenção de nutrientes em benefício próprio; Digestão e distorção membranas de células presentes no ambiente de ação, com propósito de facilitar a adesão e invasão em tecidos; Digerir células do sistema imune para impedir o ataque antifúngico do organismo contra antígenos, resistindo e continuando o processo patogênico (Gerges *et al.*, 2023). As espécies mais estudadas que carregam esse grupo de enzimas são: *C. albicans* (Sap1-10), *C. parapsilosis* (Sap1 e Sap2), *C. tropicalis* (Sapt1-Sapt4), *C. dubliniensis* (CdSap1-4 e CdSap7-10) e *C. auris* (Sap1-7) (Grazyna *et al.*, 2024).

Adesinas e invasinas são outra especialidade presente em fungemias. Para *Candida* e outros gêneros que causam candidemia, as adesinas mais estudadas são proteínas sequenciadas semelhantes a aglutinina (ALS) que formam uma família constituída por 8 membros (ALS 1-7 e ALS-9) Genes ALS codificam glicoproteínas de superfície celular

ligadas ao glicosilfosfatidilinositol (GPI), o que facilita a adesão das espécies. A adesina ALS-3 se destaca por desempenhar forte papel no processo de adesão. Além da ALS-3, a adesina do Gene da proteína 1 da Parede Hifal (HWP1), se caracteriza por ser uma proteína ligada ao GPI associada a hifas, que pode se ligar covalentemente às células orgânicas, e desse modo se classifica como uma adesina de valor significativo para o gênero. Ambas (ALS-3 e HWP1), também contribuem para a formação de biofilmes desempenhando a função de adesinas complementares (Mayer *et al.*, 2013; Naglick *et al.*, 2013). As invasinas são descritas como indutoras de endocitose, fazendo com que o fungo seja internalizado e desempenhe inúmeras ações. Desse modo, para espécies causadoras de candidemia, duas principais representações são destinadas a tal função: A proteína ALS-3 (que também se comporta como adesina) e a proteína SSA1 (membro da família HSP70 de proteínas de choque térmico). As mesmas atuam interagindo com mediadores de ligação (ex: E-caderina - presente em células epiteliais e N-caderina- presente em células endoteliais) o que induz a endocitose (Mayer *et al.*, 2013; Nobile *et al.*, 2008; Phan *et al.*, 2007).

Tigmotropismo e Bomba de Efluxo são outros mecanismos utilizados pelos fungos para driblar o organismo do hospedeiro. O tigmotropismo é ativado em superfícies com formatos específicos (ex: superfícies com presença de cristais), e consiste no direcionamento do crescimento de hifas com finalidade invasiva. O mecanismo necessita da captação extracelular de cálcio, o que faz com que o fungo utilize de seus recursos para obtenção do composto necessário e conseqüente dano a o tecido alvo (Marca *et al.*, 2007; Mayer *et al.*, 2013). Já a expressão de bombas de efluxo por parte de patógenos causadores de candidemia, revela um dos mecanismos de resistência à terapia farmacológica por meio da “expulsão” de fármacos e conseqüente impedimento do efeito terapêutico (Pina-Vaz *et al.*, 2005).

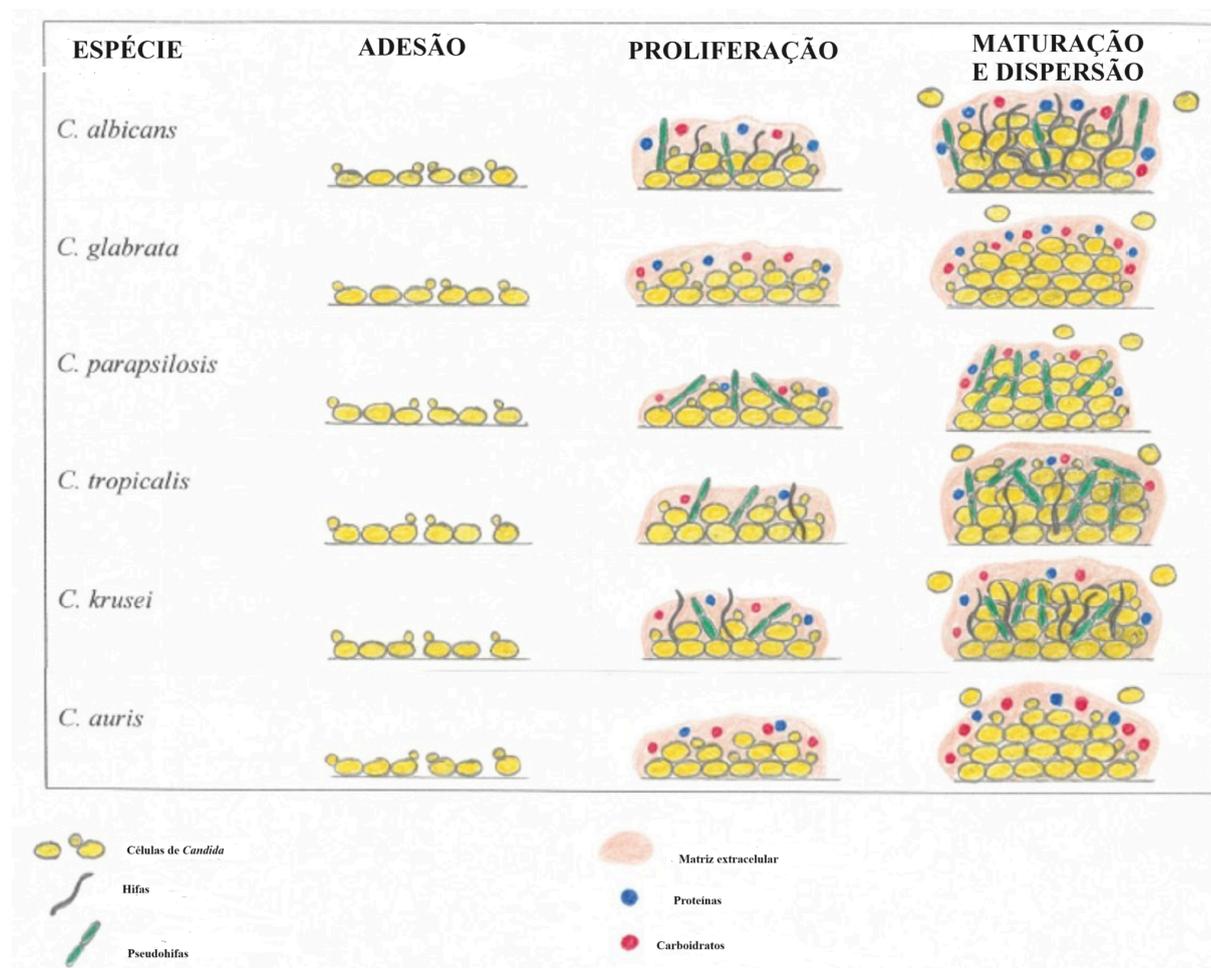
Pina-Vaz *et al.* (2005) expõe em seus estudos que a superexpressão de genes (ex: CDR1, CDR2 e DMR1) em algumas cepas possibilitam tal ação.

3.1.2 BIOFILME

Leveduras causadoras de fungemias possuem capacidade de formar biofilmes em superfícies bióticas ou abióticas (ex: Cateteres e dentaduras (abióticas) e superfícies celulares mucosas (bióticas)) (Fig. 4) (Mayer *et al.*, 2013). A complexidade de sequenciamento dos biofilmes são responsáveis por uma maior resistência, assim como, características de plasticidade, composição de matriz, maior expressão de bombas de efluxo, etc. Fatores de

transcrição controlam a formação e maturação dos biofilmes (ex: Bcr1, Tec1, Efg1, Ndt80, Rob1 e Brg1), disfunções em tais fatores contribuem para a formação defeituosa e ineficaz do biofilme. Além disso, existem também outros contribuintes, como: próprio tipo de levedura, superfície adequada para adesão, ambiente de composição (pH, teor de oxigênio, taxa de fluxo e concentrações de íons metálicos no ambiente) (Malinovská *et al.*, 2023; Mayer *et al.*, 2013). *Candida albicans* é a espécie principal no que se refere a produção de biofilme, por apresentar características de uma rede espessa quanto a estruturação do mesmo, tendo uma camada fina de leveduras basais e uma camada bem mais espessa de hifas. Enquanto os biofilmes de *C. parapsilosis* são mais finos e carentes em estruturação, *C. tropicalis* possui uma densa camada de células e *N. glabrata* apresenta multicamadas de blastoconídeos de alta coesão, *P. kudriazevii* (nome antigo: *C. krusei*) é relatada contendo um biofilme bem espesso portando pseudo-hifas incorporadas em sua matriz (Silva *et al.*, 2017) , já *C. auris* é descrito como uma espécie capaz de aglutinar células grandes para formação de biofilme o que torna sua resistência e persistência em superfícies bem mais difíceis de dispersão (Cortegiani, 2018). A figura 4 demonstra as fases e resultado final das formações de biofilme por diferentes espécies.

Figura 4 - Diferentes espécies de *Candida* e seus respectivos modos de formação de biofilmes.



3.2 PRINCIPAIS ESPÉCIES ENVOLVIDAS EM CASOS DE FUNGEMIAS

- *Candida albicans*

Candida albicans (Fig 7) é um organismo fúngico encontrado na mucosa humana e em reservatórios ambientais. Segundo Lionakis, (2021) o fungo é dito como “onipresente” por estar contido em diversos locais e sítios corpóreos como: boca, vagina e intestino, se desenvolvendo durante a infância, parto vaginal ou amamentação.

Em relação a fungemias, a espécie é a principal dentre os achados entre internações hospitalares. Apesar de seu protagonismo vir sendo desconstruído ao passar das décadas, sua aparição em casos clínicos ainda representa um grande percentual. Estudos recentes apontam *Candida albicans* como a principal causadora de fungemia (47%) em um hospital chinês (Khan *et al.*, 2025). Já no Brasil sua presença ainda é marcante como demonstra estudos de Agnelli *et al.* (2022), os autores exploraram 5 hospitais brasileiros comparando-os com hospitais espanhóis, onde *Candida albicans* obteve destaque por ser a espécie mais isolada em amostras de pacientes. Em 397 amostras houve 173 casos envolvendo a espécie, o que corresponde a um percentual de 43,6%. Entretanto, outros trabalhos ainda mais recentes apontam que seu destaque vem perdendo posição para espécies não-albicans (NAC), como mostra o estudo de Siebena *et al.* (2023) em um hospital público em São Paulo, capital mais populosa do Brasil. Demonstrando que a espécie *C. albicans* ocupa a segunda posição no que diz respeito à frequência de casos na pesquisa em questão exibindo um percentual de 31,9%..

Figura 5 - *Candida albicans* - Cultura em Ágar Sabouraud



- *Candida parapsilosis*

Das espécies mais habituais que são vistas, *C. parapsilosis* assume a segunda ou terceira posição como espécie mais prevalente a depender do grupo de pacientes e da região onde o corte é realizado (Tóth *et al.*, 2019) . Dados apontam que *C. parapsilosis* é a segunda espécie mais comum isolada no sul da Europa, além de regiões da Ásia e América Latina segundo dados divulgados anteriormente. Nas regiões mediterrâneas da Europa *C. parapsilosis* é responsável por 20 a 25% das infecções invasivas (Regiões da Grécia, Portugal, Itália e Espanha). Na América Latina a crescente por *C. parapsilosis* recebe destaque superando, em algumas regiões, as infecções por *C. albicans*, espécie esta que ocupava as primeiras posições no ranking de espécies responsáveis por infecções invasivas do gênero, na Colômbia *C. parapsilosis* exibe um percentual de (38,5% a 36,7%), na Venezuela (39%-26,8%), países localizados no Sul da América exibem percentuais significativos em relação a esta espécie (Tóth *et al.*, 2019) (Fig 8)

Figura 6 - Tabela contendo percentuais sobre a prevalência de *C. parapsilosis* em países da América do Sul.

| | | |
|-----------|-----------|-----------|
| Argentina | 23.9 (2°) | 42,5 (1°) |
| Brasil | 25.8 (2°) | 40,5 (1°) |
| Chile | 28.9 (2°) | 42.1 (1°) |
| Colômbia | 38,5 (1°) | 36,7 (2°) |
| Equador | 30.4 (2°) | 52.2 (1°) |
| Honduras | 14.1 (4°) | 27.4 (1°) |
| Venezuela | 39 (1°) | 26.8 (2°) |
| Peru | 25.3 (2°) | 27.8 (1°) |

Fonte: Tóth *et al.*, 2019

- *Candida tropicalis*

C. tropicalis é reconhecido por uma espécie de fungo oportunista da área médica que atinge especialmente indivíduos com sistema imune comprometido. Sua atuação engloba infecção do sistema urinário, pele, tecidos moles e infecções sistêmicas, como é o caso da candidemia. Como curiosidade, *C. tropicalis* ganha destaque por sua capacidade de aplicações biotecnológicas atualmente, o fungo foi visto como um potencial produtor de biomoléculas como etanol, xilitol, biossurfactantes, lipídios e enzimas (Queiroz *et al.*, 2023). Em relação aos percentuais de prevalência, é possível observar um destaque considerável para a espécie. Em um hospital de ensino no Estado de Minas Gerais, região sudeste do Brasil, foi constatado que *C. tropicalis* esteve presente em 45,16% das culturas, ocupando o primeiro lugar dentre as outras espécies isoladas (Wu *et al.*, 2023).

- *Nakaseomyces glabratus* (antiga *C. glabrata*)

Espécie encontrada geralmente no trato gastrointestinal, atingindo especialmente indivíduos imunocomprometidos podendo atuar de forma disseminada, comumente, atinge receptores renais e hepáticos sendo considerado um fungo oportunista endógeno. *N. glabratus* foi considerado o principal fungo causador de candidemia em vários países como: Estados Unidos, Canadá e Austrália apontando a ascensão de espécies não-albicans em quadros sistêmicos. No Reino Unido o percentual de isolados chega a 47,02%, França 20,71%, Espanha 5,84%, Hungria 4,84% e Itália 3,16% (Rodriguez-Cerdeira *et al.*, 2024).

- Complexo *Meyerozyma guilliermondii*

Formado por atualmente por sete espécies distintas: *Meyerozyma guilliermondii* (antiga *C. guilliermondii*) *Meyerozyma caribbica* (antiga *C. fermentati*), *C. carpophila*, *C. smithsonii*, *C. athensensis*, *C. elateridarum* e *C. glucosophila*. Seu reconhecimento em muitas regiões do mundo ainda é limitado e possui dificuldades na identificação, justamente por se tratar de um complexo.

No entanto, com o aumento de infecções da corrente sanguínea, espécies do complexo *Meyerozyma guilliermondii* passaram a ser mais vistas ao redor do mundo. De acordo com Chen *et al.* (2020), a espécie passou a ser a segunda mais isolada no sangue na instituição alvo do estudo, que se trata de um hospital na China com aproximadamente 2249 leitos. A presença do complexo em diversas regiões do mundo vem chamando atenção devido à crescente aparição de espécies não-albicans.

3.3 FUNGEMIA E O AMBIENTE HOSPITALAR

Infecções da corrente sanguínea (ICS) são ditas como uma das maiores causas de morbidade e mortalidade em quadros isolados no ambiente hospitalar (Martins *et al.*, 2023). O gênero *Candida* e outros gêneros causadores de candidemia, compreendem um amplo espectro de infecções superficiais e invasivas, onde inclui-se a candidemia, ou, candidíase hematogênica, a qual diz respeito ao comprometimento da corrente sanguínea. Tal complicação permite o alojamento do fungo em um ou mais órgãos do hospedeiro infectado podendo causar danos severos com elevado risco de morte. Assim, têm-se como evidência a aparição de sintomas como: febre acompanhada de mialgia, taquicardia e calafrios e manifestações de lesões de pele: máculo-pápulas ou pequenos nódulos eritematosos ou púrpuros, vale ressaltar que a aparição de tais lesões se relacionam com a forma disseminada da doença. Ademais, pode ocorrer casos com endoftalmite, endocardite, comprometimento osteoarticular e hepatoesplenomegalia, a depender do alojamento do fungo. (Dornelles *et al.*, 2023).

Segundo os estudos de Correa. (2014), as taxas de candidemia no Brasil variam entre 1,27 e 3,9 casos a cada 1.000 admissões, por outro lado, o autor aponta que em outros países a taxa varia de 0,29 a 1,95 casos, demonstrando a discrepância de percentuais em países emergentes. Em estudos mais recentes, incluindo dados específicos de um hospital terciário, realizado em São Paulo, sudeste do Brasil, sendo a capital mais populosa do país. A pesquisa foi realizada explorando a ala de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do recinto, tendo como resultados a incidência de fungemias em culturas de vigilância positiva apresentando um percentual de 17,7 a cada 1.000 admissões, o mesmo também exprime que pacientes com doenças envolvendo o trato digestivo e urinário como motivo de internação tem oito vezes mais chances de desenvolver candidemia. Em mesmo estudo, 80% dos

pacientes que consolidaram o diagnóstico de candidemia vieram a óbito, apontando que a candidemia é uma grande problemática em ambientes nosocomiais (Vasconcelos., 2022). Outra informação relevante, diz respeito ao setor clínico dos pacientes mais acometidos por espécies causadoras de fungemias. Segundo Barros *et al.* (2018), no Brasil há uma taxa bruta de 40-60% dos pacientes que se encontram alocados na UTI no momento do diagnóstico de fungemias. Dessa maneira, se associa a candidemia com ambientes nosocomiais, de modo específico, a ambientes onde abrigam pacientes mais críticos como a UTI. Todavia, não deixando de estar presente em outros setores como enfermarias ou alas específicas como pediatria e geriatria.

3.4 FATORES DE RISCO E AS FUNGEMIAS

O risco é uma medida de probabilidade, onde é indicado a possibilidade de ocorrência de um evento específico na população estudada (Barata., 2022). O fator de risco representa, então, um evento contido no risco. Ou seja, um candidato a agente causal que eleva a condição de risco.

Os fatores de risco envolvidos em fungemias são diversos, podendo ser enquadrados como fatores ambientais, fatores intrínsecos ao fungo ou fatores intrínsecos ao paciente (comorbidades).

Alguns autores elencam os principais fatores de risco envolvidos em fungemias em seus estudos, apontando: Cateter Venoso Central (CVC), administração de antibióticos de amplo espectro a longo prazo, cirurgias, transplantes de órgãos, procedimentos invasivos, nutrições nasogástricas, sonda uretral, hemodiálise, ventilação mecânica (Andrade *et al.*, 2022) são os principais fatores passíveis a risco no ambiente hospitalar, devido a propriedade de colonização de superfícies pelas espécies alvo. Condições ligadas ao paciente são bem descritas no estudo de Muderris *et al.* (2020) como: idade, sexo, comorbidades - câncer, pneumonia, apresentação de abscesso, íleo obstruído, choque séptico, fraturas, insuficiência renal aguda (IRA), sangramentos gastrointestinais, isquemia arterial, doenças cerebrovascular ou comorbidades mistas, aparecem como principais atribuições individuais. Referindo-se a fatores intrínsecos ao fungo, Andrade *et al.* (2022) ditam que a capacidade de expressão enzimática extracelular, fosfolipases, proteases, adesinas e invasinas são fatores de risco que podem, a depender do organismo, expandir a gravidade da doença.

Em questão de percentuais, Muderris *et al.* (2020) trazem como informações, que 55% das infecções adquiridas no grupo estudado foram mediante inserção de CVC o-indicando como principal agente causador de fungemia. O autor também expõe que diálise e bacteremia concomitante foram fortes preditores para mortalidade em 30 dias.

Pesquisas realizadas em território brasileiro, expõe outros achados sobre os principais fatores de risco. Um estudo englobando 3 hospitais no Estado do Rio Grande do Norte, região nordeste do país, aponta que o uso de sondagem vesical (94%), nutrição parenteral (84%), cateter venoso central (48%), corticoterapia (44%) e imunossupressão (44%) se apresentam como os principais fatores a serem considerados em quadros de candidemia (Castro *et al.*, 2021).

Em resumo, fungemias e ambientes hospitalares estão intimamente relacionados e a problemática entre infecções nosocomiais é algo a ser levado em consideração devido a sua constante progressão ao redor do mundo.

3.5 PRINCIPAIS ANTIFUNGICOS UTILIZADOS EM CASOS DE FUNGEMIA

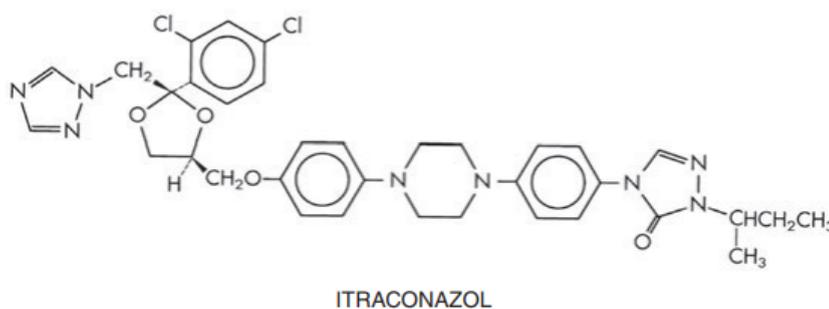
Os agentes antifúngicos são destinados ao tratamento de doenças ocasionadas por microorganismos do Domínio Eukarya, e geralmente, atuam de modo a impedir a síntese de paredes e membranas celulares, ácidos nucleicos ou alterando o funcionamento de microtúbulos ou fuso mitótico (Bennett, 2012)

De acordo com o Ministério da Saúde (MS), no Brasil a terapia escolhida dependerá exclusivamente do perfil da espécie encontrada no paciente, ou seja, é necessário a investigação prévia e observação do perfil do microorganismo alvo. Todavia, como opções terapêuticas têm-se: O grupo das equinocandinas (casposfungina, anidulafungina ou micafungina), grupo dos poliênicos (anfotericina B em desoxicolato ou formulações lipídicas de anfotericina B) e por fim o grupo dos azólicos (fluconazol, voriconazol, itraconazol).

No Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro, os medicamentos padronizados mediante protocolo em casos de candidemia são o complexo lipídico de anfotericina B e o itraconazol, os mesmos são dispensados pela área técnica de Vigilância e Controle de Micoses Sistêmicas desde 2008, sendo necessário o preenchimento de solicitação de medicamentos antifúngicos em pacientes com micoses endêmicas (BRASIL, 2023)

O itraconazol é considerado uma mistura racêmica equimolar de quatro diastereoisômeros, que exibem três centros quirais cada (Fig 8) (Goodman e Gilman, 2012). O mesmo apresenta solubilidade reduzida e limitada, devido ao seu caráter altamente lipossolúvel, sendo necessário o emprego de ações (ex: ingestão de alimentos de caráter ácido) para melhora de sua solubilidade e conseqüente biodisponibilidade. O mesmo atua fúngica, a classe dos azóis revelam característica própria de alta afinidade por enzimas fúngicas do citocromo P450 revelando excelente atuação. O itraconazol é empregado em casos de fungemias, geralmente, quando a espécie possui resistência ao fluconazol. (Sheppard e Lampiris, 2017). Apesar de eficaz, seu uso é raro devido a possibilidade de melhores alternativas.

Figura 8 - Estrutura Química do Itraconazol

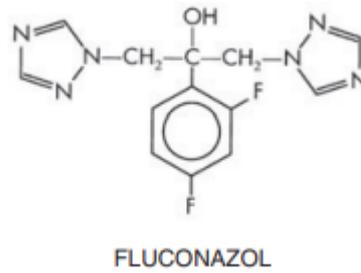


Fonte: Bennett., 2012

3.5.3 FLUCONAZOL

O fluconazol é um bistriazol fluorado (Fig 9), o mesmo possui ótima absorção pelo TGI, sem interferentes que afetem sua biodisponibilidade e concentrações plasmáticas semelhantes por qualquer forma de administração (Bennett., 2012). Seu mecanismo de ação ocorre semelhantemente a todos da classe dos azóis, atuando de modo a reduzir a síntese de ergosterol impedindo a formação de paredes celulares fúngicas (Sheppard; Lampiris, 2017).

Figura 9- Estrutura química do Fluconazol



Fonte: Bennett., 2012

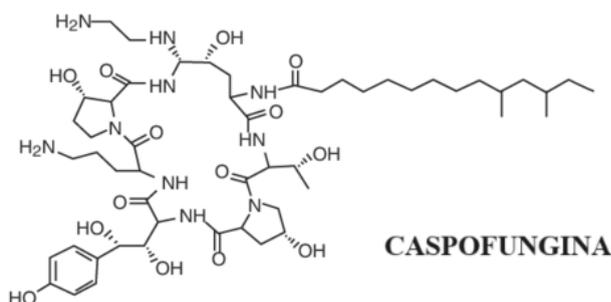
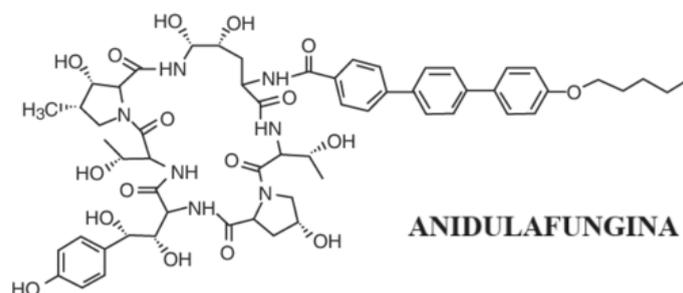
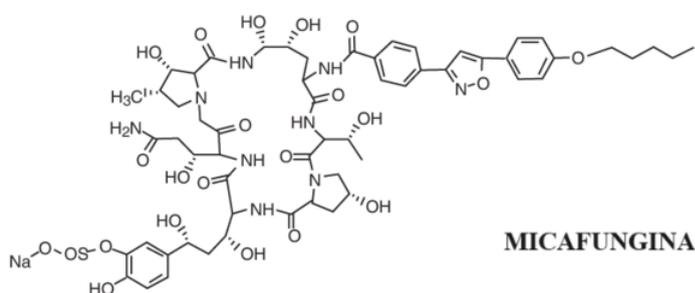
O fármaco se mostra eficiente em maiores doses (400mg-800mg) em quadros de candidemia para pacientes não imunossuprimidos, se assemelhando com o efeito da Anfotericina B. O fluconazol apresenta o maior índice terapêutico dentre sua classe devido a flexibilidade de posologias mais agressivas empregadas em díspares infecções fúngicas em diversas vias acometidas, assim, o mesmo se destaca sendo o medicamento de primeira escolha em alguns quadros de fungemia. (Bennett, 2012; Sheppard; Lampiris, 2017).

3.5.4 AS EQUINOCANDINAS - MICAFUNGINA, CASPOFUNGINA E ANIDULAFUNGINA

O grupo de fármacos se apresenta como a classe mais nova de agentes antifúngicos desenvolvidos, sendo peptídeos cíclicos conjugados a um ácido graxo de cadeia longa (Fig 10, 11 e 12).

As equinocandinas atuam a nível de parede celular fúngica inibindo a síntese do $\beta(1,3)$ -glicano que culminará no rompimento de tal parede e morte celular. O fármaco é indicado em infecções por *Candida* em suas diferentes apresentações: sistêmica ou cutânea, inclusive a candidemia, em especial a micafungina (Sheppard; Lampiris, 2017). A classe se mostra eficiente sendo mais utilizada em casos contendo espécies resistentes aos azóis.

Figuras 10, 11 e 12 - Estruturas químicas das equinocandinas (micafungina, caspofungina e anidulafungina)



Fonte: Kavanagh., 2005

3.6 ANTIFUNGIGRAMA E CIM's

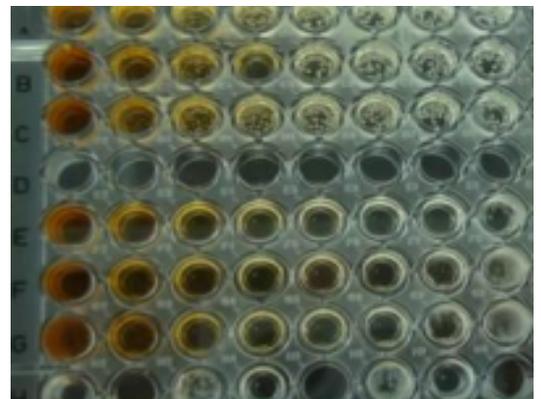
Os testes de sensibilidade a antifúngicos (TSA) são necessários em infecções fúngicas, em especial, de caráter invasivo, com a finalidade de analisar falhas farmacoterapêuticas ou quando há forte indícios de resistência fúngica, além de, contribuir para a ação de vigilância a resistência das espécies, comparações entre drogas e estudos epidemiológicos.

Métodos de diluição, considerados padrão de referência, são empregados para a consolidação de resultados, atuando de modo a elucidar informações acerca das Concentrações Inibitórias Mínimas (CIM's) de antifúngicos em diferentes espécies de microrganismos. A CIM do antifúngico se define como a concentração mínima em que o fármaco consegue inibir o crescimento fúngico. Tal informação explana dados sobre

sensibilidade e resistência do fungo, o que serve de apoio a equipe profissional para tomada de decisões na terapia farmacológica. (Arendrup *et al.*, 2020)

Os fungos são avaliados por sua capacidade de ação em produzir crescimento suficiente em poços (Fig 13 e 14) contendo meios de cultura com diluições seriadas e padronizadas de antifúngicos (Arendrup *et al.*, 2020).

Figuras 13 e 14 - Placas de microdiluição utilizadas na determinação de Concentrações Inibitórias Mínimas (CIM's)



Fontes: Embrapa, 2009; Rodrigues *et al.*, 2010

4 METODOLOGIA

Neste trabalho foi utilizada a metodologia de revisão integrativa, seguindo o projeto de Whitemore e Knafl. (2005). Esse tipo de revisão tem como objetivo condensar os conhecimentos a respeito de determinado tema por meio da identificação e análise de resultados provenientes de diferentes estudos e perspectivas sobre o assunto. A construção do modelo textual é delimitada por meio de cinco etapas norteadoras: identificação do tema e formulação da questão de pesquisa, estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de estudos, avaliação de dados das pesquisas selecionadas, interpretação dos resultados obtidos e, por fim, apresentação da revisão.

Assim, as buscas por estudos relacionados e consequente construção de resultados para o trabalho se delinearão em torno da seguinte pergunta norteadora: “Há impacto significativo entre fatores de risco e susceptibilidade antifúngica em quadros de fungemia nos dias atuais?”. Utilizando o método PICO (População, Intervenção, Comparação e Desfecho) onde os parâmetros foram desenhados:

- 1) População: Pacientes acometidos com candidemia
- 2) Intervenção: Acompanhamento do estado clínico do paciente observando o comportamento frente aos fármacos empregados na terapia medicamentosa, assim como, aos fatores de risco acometidos.
- 3) Comparação: Parâmetros prévios registrados seguindo uma ordem cronológica crescente
- 4) Desfecho: Resistência fúngica à farmacoterapia aplicada.

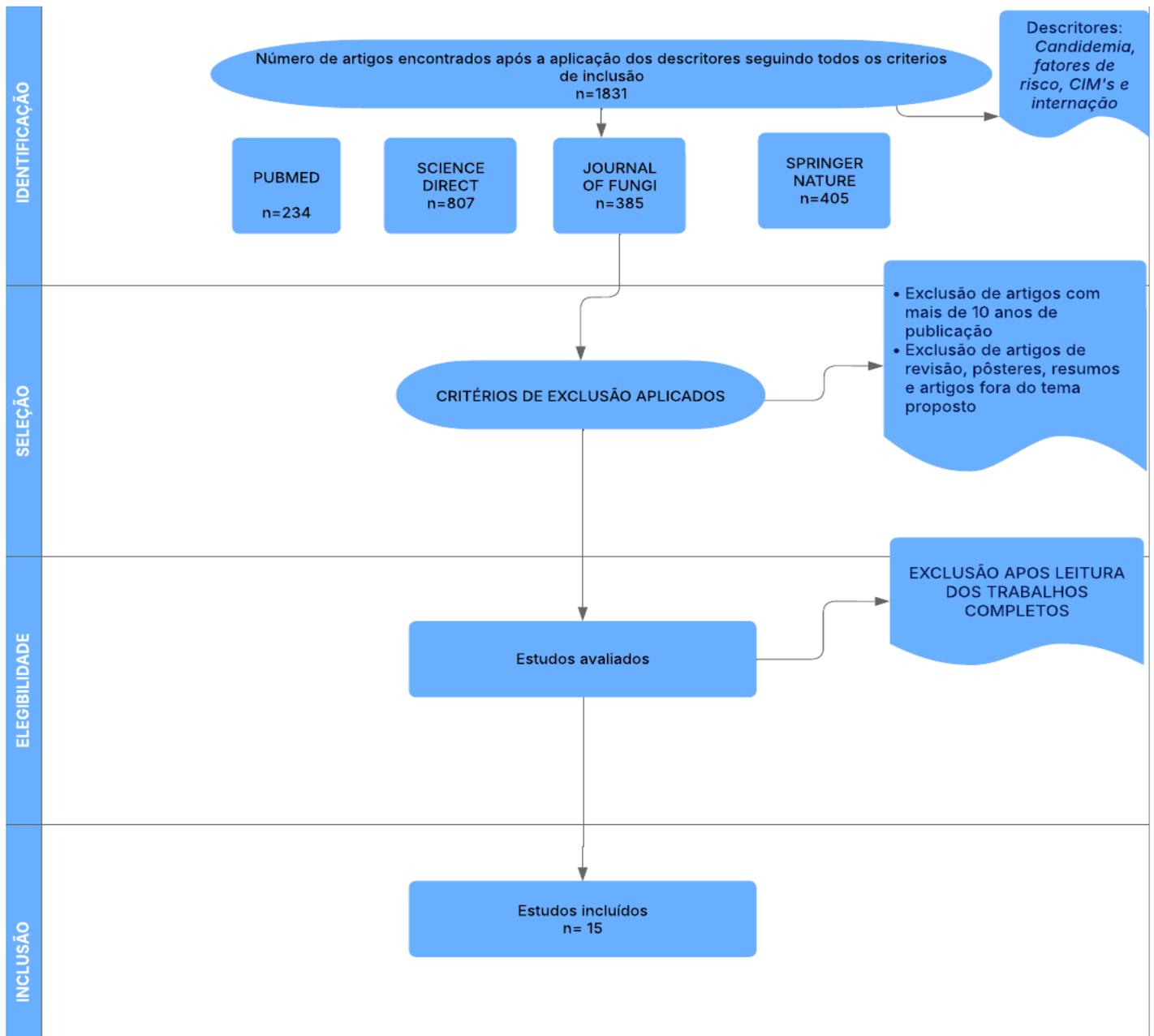
Com o objetivo de consolidar resultados, as pesquisas foram realizadas em bases de dados virtuais como: PubMed, Science Direct, SciELO, Journal of Fungi, Springer Nature, entre outros. Os descritores utilizados são: *Candidemia*, *CIM's*, *fatores de risco e internação*.

Como critérios de inclusão adotou-se: artigos publicados nos cinco últimos anos (2020-2024) em diferentes regiões do mundo, relacionados a fungemia causada por espécies do gênero *Candida* (incluídos os novos gêneros da revisão taxonômica de acordo com Kidd *et al.* (2023)), que abordem fatores de risco e aspectos terapêuticos; idiomas em português ou

inglês; ensaios clínicos, estudos randomizados e relatos de casos são categorias elegíveis para uso no presente trabalho.

Já como critérios de exclusão têm-se: artigos escritos com mais de cinco anos de publicação, revisões, pôsteres, resumos e artigos fora do tema proposto. A figura 15 apresenta o fluxograma do processo de escolha das publicações:

Figura 15 - Fluxograma de processo para seleção de artigos escolhidos para revisão



Fonte: Autoria própria (2025)

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Posterior as buscas nas bases de dados e o cruzamento de descritores supracitados para elucidar as atualizações sobre fatores de risco em quadros de fungemias e seus possíveis impactos na clínica, foram encontrados 1831 artigos após a varredura sob todas as bases de dados escolhidas para realização do trabalho, assim, 15 produções foram selecionadas para embase da discussão, seguindo os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. O quadro 1 elenca todos as obras selecionadas expondo: autor, ano, título do trabalho, objetivo e conclusão.

Quadro 1 - Síntese das obras selecionadas para construção discussiva da revisão

| AUTOR/ANO | TÍTULO | OBJETIVO | CONCLUSÃO |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poissy <i>et al.</i> , 2020 | Risk factors for candidemia: a prospective matched case-control study. | Avaliar os fatores de risco associados à candidemia em grupos de alto risco pacientes em ambientes de UTI e não UTI | Os fatores de risco para a candidemia são diferentes entre pacientes hospitalizados dentro e fora das UTIs. Surgem novos padrões específicos de exposição aos antibióticos, novos fatores de risco para candidemia |
| Muderris <i>et al.</i> , 2020 | Mortality and risk factor analysis for Candida blood stream infection: A three-year retrospective study | Avaliar os possíveis fatores de risco para mortalidade em adultos com candidemia, investigando os agentes causadores, condições subjacentes e fatores predisponentes | Diálise e bacteremia são fortes preditores de mortalidade no trigésimo dia, o cateter venoso central é a principal fonte para candidemia, <i>C. parapsilosis</i> foi o agente causador mais comum. |
| Bartoletti <i>et al.</i> , 2021 | Risk factors for candidemia in hospitalized patients with liver cirrhosis: a multicentre case-control-control study | Avaliar os fatores de risco para candidemia em pacientes com doença hepática cirrose. | Foi possível identificar que o uso prévio de antibióticos, endoscopia gastrointestinal ou hepatopatia crônica aguda, falha e presença de cateter venoso central especialmente para nutrição parenteral aparecem como fatores independentes. |
| Nagataa <i>et al.</i> , 2021 | A Case of Candidemia after Long-term Presence of Urethral Foreign Bodies | Relatar um caso de candidemia complicada por infecção do trato urinário por Candida que se desenvolveu devido à presença de corpos estranhos uretrais por longo prazo | O tratamento a longo prazo presença de corpos estranhos e disfunção imunológica adquirida são fatores de risco para a candidemia. Portanto, um histórico detalhado deve ser obtido e um exame sistêmico deve ser realizado para identificar os fatores de risco complicadores no diagnóstico de candidemia. |
| Meyahnwi <i>et al.</i> , 2022 | Epidemiologic features, clinical characteristics, and predictors of mortality in patients with candidemia in Alameda County, California; a 2017–2020 retrospective analysis | Avaliar tendências nas características epidemiológicas, fatores de risco e distribuição de espécies de Candida em pacientes com candidemia no Condado de Alameda, Califórnia | Espécies de Candida não albicans são atualmente responsáveis pela maioria dos casos de candidemia no Condado de Alameda. Fatores de risco são consistentes (Vias de entrada [catéter venoso central, feridas cirúrgicas], imunossupressão associada a doenças (ex: HIV, diabetes mellitus e doença renal crônica) favorecem a candidemia. |
| Agnelli <i>et al.</i> , 2022 | Prognostic factors of Candida spp. bloodstream infection in adults: A nine-year retrospective cohort study across tertiary hospitals in Brazil and Spain | Comparar o perfil epidemiológico, populações suscetíveis etiologia, práticas terapêuticas modificáveis e resultados clínicos entre hospitais públicos terciários no Brasil e na Espanha, a fim de identificar áreas de melhoria e investigar as questões subjacentes dos fatores que podem | Maiores taxas de mortalidade no Brasil em relação a Espanha, tendo como justificativa características próprias do hospedeiro e também manejo terapêutico inadequado. Apesar das diferenças epidemiológicas dos dois países, práticas devem ser adotadas para otimizar e garantir melhores resultados (ex: início rápido e efetivo de antifúngicos, |

| | | | |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | contribuir para tal variabilidade prognóstica. | remoção de CVC, etc). |
| Li <i>et al.</i> , 2023 | Epidemiology, antifungal susceptibility, risk factors, and mortality of persistent candidemia in adult patients in China: a 6-year multicenter retrospective study | Investigar as características clínicas e os fatores de risco para a mortalidade de Candidemia persistente entre adultos na China | O tempo de internação hospitalar e a disfunção respiratória foram preditores independentes de mortalidade em 30 dias em pacientes adultos com não-PC. <i>C. albicans</i> foi a principal espécie de <i>Candida</i> , mas <i>C. parapsilosis</i> tornou-se a espécie mais comum em PC na região do estudo. |
| Franconi <i>et al.</i> , 2023 | Paradigm Shift: <i>Candida parapsilosis</i> sensu stricto as the Most Prevalent <i>Candida</i> Species Isolated from Bloodstream Infections with Increasing Azole-Non-Susceptibility Rates: Trends from 2015–2022 Survey | Avaliar as mudanças temporais na prevalência e suscetibilidade antifúngica de <i>C. parapsilosis</i> entre outras espécies que causam candidemia. | <i>Candida parapsilosis</i> sensu stricto foi considerada o isolado mais prevalente entre <i>Candida</i> spp. com taxas preocupantes de não suscetibilidade ao fluconazol e ao voriconazol. |
| Francisco <i>et al.</i> , 2023 | Emergence of cryptic species and clades of <i>Meyerozyma guilliermondii</i> species complex exhibiting limited in vitro susceptibility to antifungals in patients with candidemia | Avaliar a taxa de prevalência de espécies crípticas dentro do complexo de espécies <i>M. guilliermondii</i> causadoras de fungemia em pacientes internados em oito centros médicos de países da América Latina, fornecendo dados sobre seu perfil de suscetibilidade in vitro contra quatro agentes antifúngicos licenciados para tratar pacientes com candidemia. | <i>M. guilliermondii</i> ss foi a espécie mais comumente isolada em casos de candidemia por <i>M. guilliermondii</i> diagnosticados em oito centros médicos latino-americanos, seguido por <i>M. caribbica</i> e <i>M. carpophila</i> ; |
| Bourassa-Blanchette <i>et al.</i> , 2023 | Incidence, susceptibility and outcomes of candidemia in adults living in Calgary, Alberta, Canada (2010–2018) | Caracterizar: (1) a carga de candidemia em Calgary; (2) aqueles que desenvolvem candidemia; e (3) a resistência antimicrobiana (RAM) da <i>Candida</i> de 2010 a 2018. | A incidência foi maior do que a medida anteriormente, mas não aumentou ao longo da duração do estudo. A mortalidade de curto e longo prazo por candidemia continua alta. Na população de estudo, a resistência ao antifúngico para <i>C. albicans</i> não surgiu |
| Tiwari <i>et al.</i> , 2024 | In vitro determination of antifungal susceptibility and virulence factors in <i>Candida</i> species causing candidemia in North India Region | Avaliar a atividade dos fatores de virulência entre espécies de <i>Candida</i> isoladas do sangue e sua suscetibilidade antifúngica contra diferentes medicamentos. | O aumento da incidência de <i>Candida</i> não <i>albicans</i> em infecções da corrente sanguínea e altas taxas de resistência ao fluconazol ressaltam a importância da vigilância contínua da candidemia, administração antifúngica para manter a eficácia antifúngica e análise de fatores de risco relacionados à mudança para candidemia causada por <i>Candida</i> não <i>albicans</i> . Essas descobertas enfatizam a necessidade de monitoramento contínuo e abordagens de tratamento personalizadas para gerenciar efetivamente infecções graves por <i>Candida</i> . |
| Sherif <i>et al.</i> , 2024 | Distribution and antifungal susceptibility profiles of <i>Candida</i> species isolated from candidemia patients admitted to Egyptian tertiary hospitals: a cross-sectional study | Identificar de isolados de <i>Candida</i> , coletados de frascos de hemocultura de pacientes com candidemia, usando MALDI-TOF MS e testes de suscetibilidade antifúngica usando VITEK 2 Compact, seguido pela análise dos resultados para obter uma imagem mais clara da distribuição de diferentes espécies de <i>Candida</i> no Egito e o padrão atual de suscetibilidade antifúngica entre o grupo estudado para ser usado em modificações em futuros planos de manejo. | <i>Candida albicans</i> continua sendo a espécie predominante isolada de pacientes pediátricos e adultos com candidemia, apesar de um aumento notável em espécies diferentes de <i>albicans</i> . <i>C. parapsilosis</i> e <i>C. tropicalis</i> são as espécies de <i>Candida</i> não <i>albicans</i> mais prevalentes. O aumento de espécies incomuns de <i>Candida</i> destaca a necessidade urgente de programas eficazes de administração antifúngica. A maior suscetibilidade antifúngica foi encontrada para voriconazol, seguido por caspofungina e micafungina |

| | | | |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Siebena et al., 2024 | Risk factors and mortality of candidemia in a children's public hospital in Sao Paulo, Brazil | Estimar a incidência e os fatores de risco associados à mortalidade em casos de candidemia ocorridos em um hospital público infantil em Ribeirão Preto, Brasil | A taxa de incidência e as taxas de mortalidade de candidemia estão de acordo com as de outros serviços infantis no Brasil. Foi constatado uma taxa de mortalidade global de 28,31% (32/113) por episódios de candidemia. Destacamos a predominância de espécies de <i>Candida</i> não albicans, incluindo <i>C. parapsilosis</i> . O choque séptico foi o fator mais importante que mostrou um risco significativo de mortalidade. |
| Meneghello et al, 2024 | Prevalence, Species Distribution and Resistance of Candidemia in Pediatric and Adult Patients in a Northeast Italy University Hospital | Investigar a incidência e os padrões de suscetibilidade antifúngica de leveduras envolvidas em CI em pacientes pediátricos e adultos de 2019 a 2023 | <i>Candida</i> não albicans (NAC) representaram as espécies mais frequentemente isoladas em adultos e crianças. Em espécies de NAC, a resistência antifúngica também aumentou ao longo dos cinco anos do estudo: 69,12% eram resistentes a azóis e 7,35% eram resistentes à micafungina. A resistência foi maior em pacientes pediátricos. |
| Khan et al., 2025 | An 11-Year retrospective analysis of candidiasis epidemiology, risk factors, and antifungal susceptibility in a tertiary care hospital in China | Investigar a incidência, fatores de risco e susceptibilidade a medicamentos antifúngicos associados a candidíase ao longo de 11 anos | O estudo identificou os padrões epidemiológicos e a incidência de candidíase, especialmente candidemia, em uma região em desenvolvimento da China. <i>C. tropicalis</i> foi mais prevalente do que <i>C. glabrata</i> em pacientes com candidemia. Disfunção respiratória, doenças pulmonares, choque séptico e trombocitopenia foram fatores de risco independentes para mortalidade em 30 dias. |

Fonte: Autoria própria (2025)

Os artigos selecionados apontam relevância quanto ao impacto dos fatores de risco em quadros de fungemias exibindo que a grande parte dos casos evolui e culmina em uma infecção de espectro sistêmico devido a influência de tais fatores. Os artigos debruçam díspares condições que podem levar a fungemia e que valem ser analisadas.

5.1 PRINCIPAIS ESPÉCIES DE INTERESSE CLÍNICO E SEUS IMPACTOS EM PACIENTES ACOMETIDOS COM FUNGEMIAS AO REDOR DO MUNDO

Dentre os 15 estudos selecionados, oito foram designados a apontar as principais espécies envolvidas em quadros de fungemia. Cerca de 62,5% dos artigos selecionados, reportaram etiologia para *Candida albicans*. Isso pode ser explicado devido aos inúmeros fatores de virulência intrínsecos à espécie (adesinas, dimorfismo, fosfolipases, dentre outros), assim, *C. albicans* se destaca, tendo maior facilidade para infecção e invasão orgânica (Twari et al., 2024).

Em contrapartida, dois estudos apresentaram disparidade nos resultados, exibindo espécies não-albicans como responsáveis por fungemias em hospitais, assim, têm-se *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* como agentes etiológicos nos dados estudos, expondo percentuais de 25,0% e 12,5% respectivamente, dentre os oito estudos elegidos (Bourassa-Blanchet et al.,

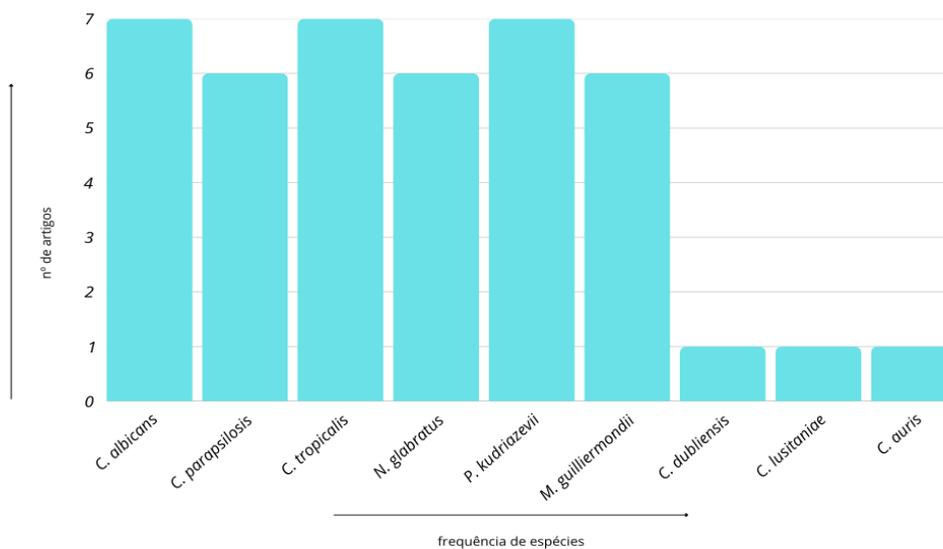
2023; Khan *et al.*, 2025; Li *et al.*, 2023; Meyahnwi *et al.*, 2022; Muderris *et al.*, 2023; Nagata *et al.*, 2021; Sherif *et al.*, 2024).

Apesar da prevalência de *Candida albicans* nos estudos, vários autores relatam a ascensão de espécies não-albicans ao redor do mundo, criando alertas para tal fato devido ao mau prognóstico associado a aparição de tais espécies em quadros clínicos. De acordo com Bourassa-Blanchette *et al.* (2023); Li *et al.* (2023) e Nagata *et al.* (2021) *N. glabratus* foi a espécie secundária mais isolada em casos de fungemias nos hospitais envolvidos em suas pesquisas, fato este que exige empenho profissional para resolução da problemática a partir da terapia medicamentosa, ampliando assim a discussão para avaliação de esquemas individualizados e minimização da resistência antifúngica.

Outro fato que explica as aparições de espécies não-albicans pelos autores é, justamente, os fatores de risco e os fatores geográficos, pois, fatores de risco aumentam a possibilidade de infecção por espécies agressivas que se destacam por conter virulência ainda mais elevada que *C. albicans*, além disso, variações geográficas podem estar intimamente envolvidas com a aparição de espécies não-albicans. Como exemplo, é exposto que no continente asiático é comum observar uma maior frequência de espécies não-albicans em pacientes hospitalizados (Khan *et al.*, 2025; Li *et al.*, 2023)

A partir da análise dos dados, foi possível obter diversas informações a respeito dos quadros de fungemias ao redor do mundo atualmente. O gráfico 1 expõe todas as espécies encontradas nos estudos previamente discutidos.

Gráfico 1: Espécies etiológicas de fungemias em pacientes hospitalizados no período de 2020 a 2024, presentes nos oito estudos selecionados para análise.



Fonte: A autoria própria (2025)

5.2 PRINCIPAIS FATORES DE RISCO EM PACIENTES COM FUNGEMIAS

Dentre os estudos selecionados, três autores se destacam quanto à descrição de fatores de risco. Muderris *et al.* (2020) apontam diálise (69,2%) , cateter venoso central (CVC) (62,2%), insuficiência renal (56,4%) e bacteremia (57,1%) como os principais riscos causadores de fungemias. Os autores ainda exibem um percentual de 45% de mortalidade por infecções em detrimento do uso de CVC, o qual é considerado alto.

Semelhantemente, Khan *et al.*, (2025) relatam cateter venoso central, choque séptico e ventilação mecânica como os principais responsáveis por fungemias nos hospitais de pesquisa, revelando que complicações por utilização ou acometimento de tais fatores tiveram uma taxa de mortalidade em 30 dias elevada.

Já Sherif *et al.*, 2024 traz diabetes mellitus (DM) (29,5%), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e imunossupressão (6,8% em adultos e 10,1% em crianças incluídas no estudo) como comorbidades que protagonizam infecções fúngicas sistêmicas. Outros estudos trazem outras informações, abordando diversos fatores incluídos na problemática, entretanto, com impacto mais brando (Gráfico 2). (Agnelli *et al.*, 2022; Bartoletti *et al.*, 2020; Khan *et al.*, 2025; Muderris *et al.*, 2020; Nagataa *et al.*, 2021; Poissy *et al.*, 2020; Sherif *et al.*, 2024; Siebena *et al.*, 2024)

Novos fatores de risco também são expostos por algumas pesquisas, Bartoletti *et al.* (2021) externam Insuficiência Hepática Crônica Agudizada (IHCA), endoscopia gastrointestinal e procedimentos biliares como fatores de risco recentes em quadros de fungemias. Já Poissy *et al.* (2020) sinalizam que aminoglicosídeos, nitroimidazóis e glicopeptídeos são fatores de risco atuais, os autores explicam que pacientes em internação seja em enfermarias ou em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) são constantemente expostos a essas classes medicamentosas, assim como, podem utilizar tais medicamentos fora do ambiente hospitalar criando uma resistência ao tratamento de infecções gastrointestinais por fármacos das classes o que cria um ambiente fragilizado e favorável para infecção por fungemias de espécies de *Candida*, *Meyerozyma*, *Pichia* ou *Nakaseomyces*, visto que, tais gêneros se destacam pela forte atuação sobre o trato gastrointestinal.

Ademais, Nagata *et al.* (2021) mencionam um novo achado descrito em um relato de caso, onde a colonização de superfícies de objetos introduzidos no organismo com longos tempos de permanência aponta um risco potencial para fungemias. Em seus estudos, o paciente alvo utilizou objetos para fins sexuais que ao serem introduzidos permaneceram no interior do organismo, sendo colonizado por fungos do gênero *Nakaseomyces* e culminando em infecção sistêmica com apresentação de cepas com caráter selvagem, resistentes principalmente à categoria dos azóis, tendo como consequência uma terapia dificultosa e infecção persistente, sendo necessário a utilização de procedimentos invasivos. No gráfico 2 é possível observar todos os fatores de risco relatados pelos autores.

Gráfico 2 - Fatores de risco presentes nos estudos analisados no período de 2020-2024

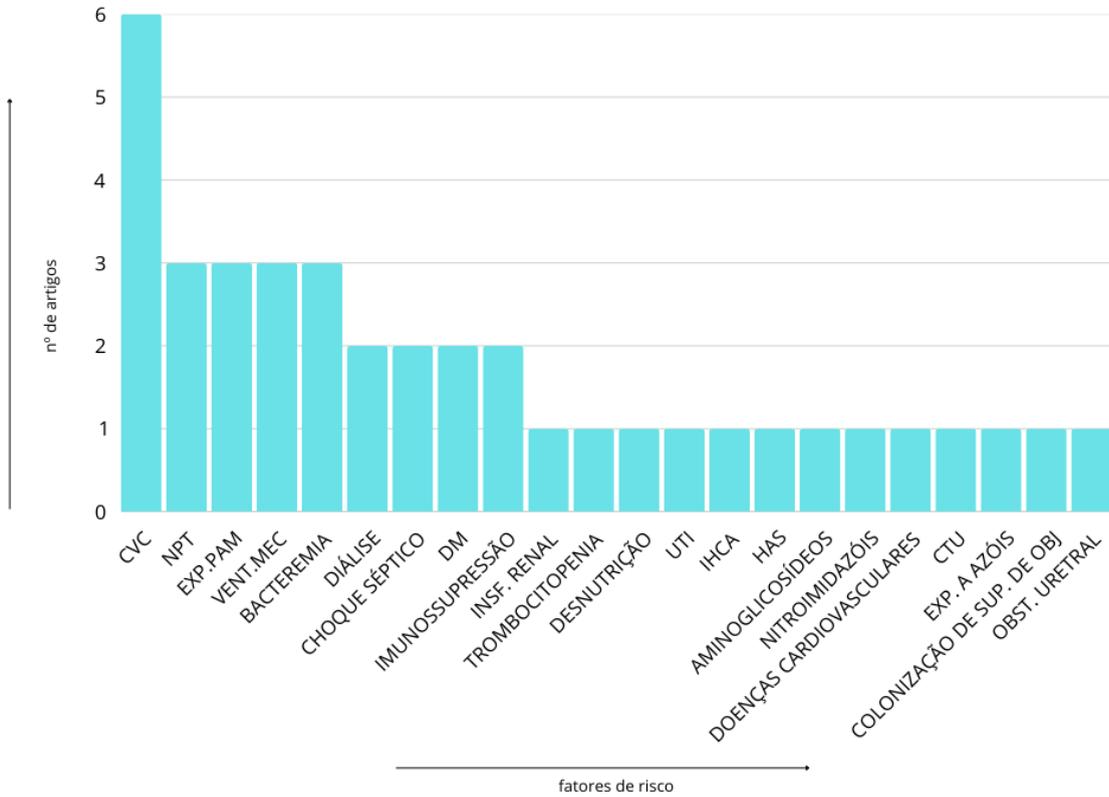


Gráfico 2 - No eixo (y) encontra-se o número de artigos analisados, enquanto no eixo (x) se encontra a frequência da aparição de fatores de risco em pacientes hospitalizados participantes das pesquisas alvo.. CVC= Cateter Venoso Central; NPT= Nutrição parenteral; EXP.PAM= Exposição prévia a medicamentos; VENT.MEC= Ventilação mecânica; UTI= Unidade de Terapia Intensiva; DM= Diabetes mellitus; HAS= Hipertensão Arterial Sistêmica; IHCA= Insuficiência Hepática Crônica agudizada; CTU= Cateter de trato urinário; Sup= Superfícies; Obj= Objetos; Exp= Exposição e Obst= Obstrução.

Fonte: Aatoria própria (2025)

5.3 FATORES DE RISCO E O IMPACTO NA SUSCEPTIBILIDADE A ANTIFÚNGICOS

Francisco *et al.* (2023) abordam em seus estudos a susceptibilidade in vitro do complexo *Meyerozyma guilliermondii*, onde a principal espécie, que carrega o nome do complexo, é de grande significância para quadros clínicos envolvidos em fungemias. Assim, os autores seccionam o estudo em dois períodos (2000-2008) e (2008-2018), onde todos os testes feitos durante todos esses anos seriam contabilizados para exibir os valores reais de CIM's. Foi constatado CIM's maiores para azóis (Fluconazol e Voriconazol) em isolados do segundo período, quando comparado ao primeiro. Têm-se CIM 2,35ug/mL e 0,05ug/mL respectivamente para os dois fármacos utilizados na pesquisa no primeiro período de teste (2000-2008), todavia, quando observado a CIM do segundo período (2008-2018) exibindo valores de 5,97ug/mL e 0,16ug/mL respectivamente, nota-se uma crescente expressiva quanto a resistência a classe medicamentosa. Valores de mudanças de CIM para anidulafungina e anfotericina B foram insignificantes. Os pesquisadores também expõem que fatores de risco são de grande influência para a agressividade do quadro clínico, pois, a fragilidade do organismo abre portas para a infecção por cepas selvagens, especialmente de espécies não-albicans, as quais conferem uma maior dificuldade terapêutica e continuidade da enfermidade.

Equitativamente, Franconi *et al.* (2023), também trazem a informação de que a classe dos azóis é a mais impactada ao passar dos anos. Os autores testam *C. parapsilosis* comparando as CIM's do ano de início do estudo (2015) com o ano final do estudo (2022). Os resultados demonstram que em 2015 os percentuais de resistência ao fluconazol e voriconazol foram de 6,8% para ambos, entretanto, quando observado o ano de 2022 os percentuais atingem níveis alarmantes exibindo valores de 62,7% e 52,9% respectivamente. Os autores também divulgam isolados que não eram suscetíveis apenas ao fluconazol por ano, obtendo como resultados (6,9%) em 2015, (4,5%) em 2016, (2,4%) em 2017, (27%) em 2018, de 2019 a 2022 foi atingido o auge: (47,1%) em 2019, (36,2%) em 2020, (70,3%) em 2021 e 62,7% até agosto de 2022. O mesmo foi visto isolado para voriconazol 6,9% em 2015, (2,2%) 2016, (2,4%) em 2017, (27%) em 2018, (45,1%) em 2019, (27,7%) em 2020, (56,3%) em 2021 e (52,9%) em 2022. O percentual cruzado entre a não-susceptibilidade ao fluconazol e voriconazol foi de 85% no geral.

Sherif *et al.* (2024) e Twiari *et al.* (2024) enfatizam que *Candida auris* é resistente à maioria dos fármacos utilizados no tratamento de fungemias, apesar da mesma não ser comumente vista como principal espécie em quadros de fungemias seu progresso preocupa o mundo devido a agressividade e o estreitamento terapêutico. A classe dos azóis é a mais afetada, apresentando CIM's exorbitantes para fluconazol CIM50 16ug/mL e CIM90 64ug/mL. Outra espécie que apresentou altos valores de CIM para fluconazol foi *Pichia kudriazevii* exibindo CIM50 16ug/mL, o que também acende o alerta para a espécie.

Os cinco estudos selecionados avaliaram fluconazol, voriconazol, itraconazol, anfotericina B, posaconazol, caspofungina, anidulafungina, micafungina e flucitosina. Vale

ressaltar que a maioria dos pacientes envolvidos nas pesquisas possuíam fatores de risco envolvidos em seu quadro clínico, fato este que interfere diretamente na terapia medicamentosa, exibindo maior dificuldade na resolução definitiva e conferindo maior resistência fúngica devido a fragilidade orgânica (Francisco *et al.*, 2023; Franconi *et al.*, 2023 ; Meneghello *et al.*, 2024; Sherif *et al.*, 2024; Twiari *et al.*, 2024).

A análise dos dados expostos estão em concordância com o propósito do trabalho, pois, os resultados esperados foram confirmados a partir das informações elucidadas pelos estudos selecionados, atendendo assim, os objetivos da presente revisão. Os autores discorrem sobre a dificuldade terapêutica no ambiente hospitalar devido a junção de razões para culminar em um problema de magnitude superior: infecções sistêmicas. Os mesmos provam que pacientes em internação acometidos com fatores de risco, apresentam maior fragilidade orgânica e conseqüentemente, maior abertura para que espécies de caráter selvagem se manifestem, isso implica diretamente no esquema terapêutico, pois, tais espécies exibem resistência a uma grande parcela de fármacos destinados ao tratamento de fungemias, principalmente à classe dos azóis por ser uma classe de fármacos de primeira escolha e também devido ao uso recorrente ao decorrer das décadas. (Francisco *et al.*, 2023; Franconi *et al.*, 2023 ; Meneghello *et al.*, 2024; Sherif *et al.*, 2024; Twiari *et al.*, 2024). O gráfico 3 destrincha o número de estudos e a frequência de fármacos estudados.

Gráfico 3 - Principais antifúngicos utilizados nos estudos selecionados nos anos de 2020-2024

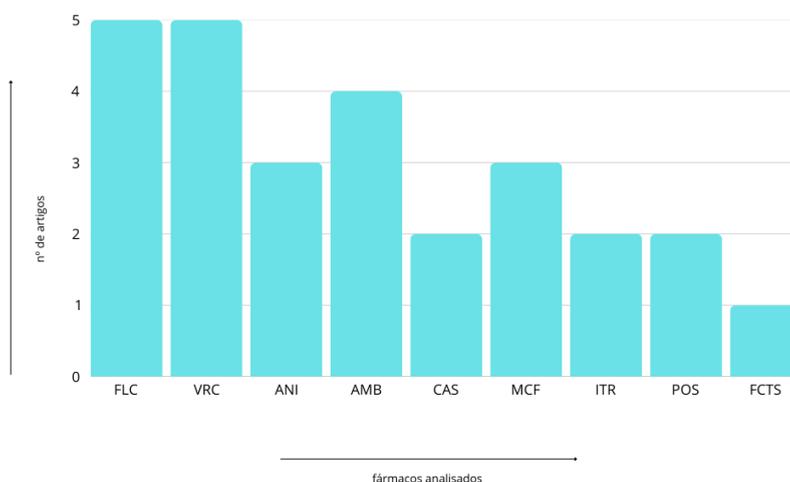


Gráfico 3- No eixo (y) encontra-se o número de artigos em análise para informações sobre terapia e susceptibilidade, já no eixo (x) encontra-se os fármacos utilizados em pacientes dos estudos alvo, e suas frequências nas respectivas obras. FLC= fluconazol; VRC= voriconazol; ANI= anidulafungina; AMB= anfotericina B; CAS= caspofungina; MCF= micafungina; ITR= itraconazol; POS= posaconazol; FCTS= flucitosina.

Fonte: Autoria própria (2025)

5.5 FATORES DE RISCO E AS FUNGEMIAS EM ESTUDO NO BRASIL

Agnelli *et al.* (2022) exibem um estudo com cinco hospitais públicos terciários brasileiros, comparando-os com hospitais espanhóis. Como resultados, a pesquisa demonstrou que pacientes brasileiros apresentavam complicações clínicas mais graves comparados aos espanhóis e por isso, tinham mais propensão a estar em unidade de terapia intensiva (UTI) (46,9% vs. 21,1%). No Brasil, as taxas de mortalidade por fungemias têm percentuais mais elevados em comparação a Espanha (38,5% vs 20,1%), quanto a mortalidade tardia os percentuais também tem valor mais elevado para pacientes brasileiros (51,9% vs 31,6%). Os estudos também mostram que o cateter venoso central é um dos principais fatores de risco no ambiente hospitalar, sendo necessário a remoção do mesmo em pacientes com fungemias para melhora do quadro. Logo, foi exibido que pacientes brasileiros demoraram a remover o CVC, enquanto pacientes espanhóis retiraram o cateter venoso central precocemente, marcando um percentual de mortalidade relativamente menor em comparação ao Brasil.

Siebena *et al.* (2024) também exprimem informações relevantes. A pesquisa foi conduzida em um hospital público infantil brasileiro no Estado de São Paulo, o qual é considerado o mais populoso do país. No presente estudo, espécies não-albicans foram as mais frequentes (64%), ademais, *Candida parapsilosis* foi a espécie de maior frequência (34,5%), seguida de *Candida albicans* (31,9%), *Candida tropicalis* (16,8%), *Pichia kudriavzevii* (nome antigo: *Candida krusei*) (4,4%), *Nakaseomyces glabratus* (nome antigo: *Candida glabrata*) (3,5%), *Clavispora lusitaniae* (nome antigo: *Candida lusitaniae*) (3,5%), *Candida famata* (1,8%) e outras espécies raras (3,5%). Tendo como principais fatores de risco: Idade, comorbidades: prematuridade, malignidade, síndrome do intestino curto, doenças hematológicas não malignas, deficiência imunológica inata, cirurgias abdominais, inserção de CVC, jejum, nutrição parenteral, diálise, neutropenia, ventilação mecânica, uso de vancomicina, uso de antibióticos de amplo espectro, uso prévios de azóis, bacteremia, sepse e choque séptico. Foram encontrados um percentual de 4,8% de resistência ao fluconazol e 1% de resistência a anfotericina B, por fim, foi exibido a não resistência às equinocandinas. O estudo acrescenta informações elucidando e fazendo o alerta para a crescente aparição de espécies não-albicans (NAC) em território brasileiro, que necessita de estudos para busca de alternativas no que diz respeito a terapia individual, visto que, espécies não-albicans são comumente mais resistentes a antifúngicos, como mostra vários estudos, necessitando de alternativas para tratamento.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da reunião de estudos e consequente análise para a construção desta revisão integrativa, têm-se como resultados alguns parâmetros importantes no que diz respeito à problemática das fungemias atualmente. Dessa forma:

1. O principal agente causador de fungemia foi a *Candida albicans*, isolada de 62,5% dos casos;
2. Outras espécies de *Candida* estão em constante progresso já ocupando posições de destaque em algumas regiões do mundo;
3. *Candida parapsilosis* é a segunda espécie mais constatada, representado 25%;
4. Cateter venoso central, administração de nutrição parenteral, exposição prévia a antibióticos de amplo espectro, ventilação mecânica e bacteremia foram os principais fatores de risco para desenvolvimento de fungemia;
5. A relação de fatores de risco na na terapia medicamentosa exerce forte interferência na propensão de quadros mais agressivos;
6. Fluconazol, Voriconazol e Anfotericina B são os antifúngicos frequentemente administrados para terapêutica em casos de fungemia;
7. Há uma crescente e expressiva resistência pelas das espécies *C.parapsilosis*, *Meyerozyma guilliermondii*, *Pichia kudriazevii* e até mesmo *Candida albicans* que se mostrava como uma espécie facilmente susceptível frente aos azóis;
8. A determinação da concentração inibitória mínima e crucial para análise da viabilidade do antifúngico em proposta terapêutica.

Esses fatos confirmam que, com a ascensão de espécies não-albicans atrelados a fatores de risco potencialmente significativos, impactam diretamente na susceptibilidade antifúngica, visto que, espécies não-albicans se apresentam, geralmente, mais resistentes, principalmente à classe dos azóis.

REFERÊNCIAS

- AGNELLI, C. et al. Prognostic factors of *Candida* spp. bloodstream infection in adults: A nine-year retrospective cohort study across tertiary hospitals in Brazil and Spain. *The Lancet Regional Health - Americas*, v. 6, p. 100117, fev. 2022.
- ANDRADE, Í. R. et al. Infecções da corrente sanguínea por *Candida* spp. em unidade de terapia intensiva de adultos de hospital terciário na Região Sudeste do Brasil. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 54, n. 2, p. 193–198, 2022.
- ARENDRUP, M. et al. EUCAST -Documento Definitivo E.DEF. 7.3.2 -Abril 2020 Método para determinação de concentração inibitória mínima em caldo dos agentes antifúngicos para leveduras Autores. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://brcast.org.br/wp-content/uploads/2022/08/BrCAST-EUCAST-E-Def-732-CI-M-levedura-2020.pdf>>. Acesso em: 1 out. 2023.
- AUGUSTO, M. Estudo da incidência de candidemia e diversidade genética de *Candida* em pessoas internadas em Unidades Hospitalares de Manaus - Amazonas. *Ufam.edu.br*, 2025.
- BARROS, N.P. et al. POSSÍVEL RELAÇÃO ENTRE CANDIDÍASE ORAL E CANDIDEMIA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS. *Revista Fluminense de Odontologia*, 16 set. 2019.
- BARTOLETTI, M. et al. Risk factors for candidaemia in hospitalized patients with liver cirrhosis: a multicentre case-control-control study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, v. 27, n. 2, p. 276–282, fev. 2021.
- BENNETT, JE. Agentes antifúngicos. In: Brutton L.L, editor. *Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 12^a ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.
- BERTO, C. et al. BASES DA RESISTÊNCIA ANTIFÚNGICA: UMA REVISÃO COMENTADA. *Revista Uningá*, v. 55, n. 3, p. 52–71, 20 set. 2018.
- BOURASSA-BLANCHETTE, S. et al. Incidence, susceptibility and outcomes of candidemia in adults living in Calgary, Alberta, Canada (2010–2018). *BMC Infectious Diseases*, v. 23, n. 1, 20 fev. 2023.
- BRAND, A. et al. Hyphal Orientation of *Candida albicans* Is Regulated by a Calcium-Dependent Mechanism. *Current Biology*, v. 17, n. 4, p. 347–352, fev. 2007.
- BRAS, G. et al. Secreted Aspartic Proteinases: Key Factors in *Candida* Infections and Host-Pathogen Interactions. *International journal of molecular sciences*, v. 25, n. 9, p. 4775–4775, 27 abr. 2024.
- BRASIL, Ministério da Saúde, Candidíase sistêmica. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/candidiase-sistemica>>.

BROOKS, Geo F.; CARROLL, Karen C.; BUTEL, Janet S.; MORSE, Stephen A.; MIETZNER, Timothy A. *Microbiologia Médica de Jawetz, Melnick & Adelberg-26*. AMGH Editora, 2014. Disponível em: <https://www.meulivro.biz/microbiologia/443/microbiologia-medica-de-jawetz-brooks-26-ed-pdf/>. Acesso em: 10/04/2025

BRUNTON, L.L, CHABNER, B.A, KNOLLMANN, B.C. Goodman & Gilman: *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 12^a ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.

CASTRO, M. DA C. A. et al. Distribuição, fatores de risco e suscetibilidade antifúngica de espécies *Candida* isoladas da corrente sanguínea de pacientes críticos. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 7, p. e54710716731, 2 jul. 2021.

CHEN, J. et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Candidemia Caused by *Meyerozyma guilliermondii* Complex in Cancer Patients Undergoing Surgery. *Mycopathologia*, v. 185, n. 6, p. 975–982, 28 set. 2020.

COLOMBO, A. L. Epidemiology and treatment of hematogenous candidiasis: a Brazilian perspective. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases: An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, v. 4, n. 3, p. 113–118, 1 jun. 2000.

COLOMBO, A.L; NUCCI, M; PARK, B.J; NOUÉR, S.A; ARTHINGTON-SKAGGS, B; da MATTA, DA; WARNOCK, D; MORGAN, J. Epidemiology of Candidemia in Brazil: a Nationwide Sentinel Surveillance of Candidemia in Eleven Medical Centers. *J Clin Microbiol, Brasil*, v. 44, n. 8, p 2816-2821, abril/junho 2006.

CORTEGIANI, A. et al. Epidemiology, clinical characteristics, resistance, and treatment of infections by *Candida auris*. *Journal of Intensive Care*, v. 6, n. 1, 29 out. 2018.

DENNING, DW; BROMLEY, MJ. *Infectious Disease. How to bolster the antifungal pipeline*. Science, Manchester, UK, v. 347, n. 6229, p. 1414-1416, março 2015.

DORNELLES, L. S. et al. ALTERAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E NA MORTALIDADE GERAL DE PACIENTES COM CANDIDEMIA EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 27, p. 103272, 14 nov. 2023.

FORSBERG, K; WOODWORTH, K; WALTERS, M; BERKOW, EL; JACKSON, B; CHILLER, T; VALLABHANENI, S. *Candida auris: The recent emergence of a multidrug-resistant fungal pathogen*. *Medical Mycology*, Atlanta, Georgia, USA, v. 57, n. 4, p. 1-12, janeiro 2019.

FRANCISCO, E. C. et al. Emergence of cryptic species and clades of *Meyerozyma guilliermondii* species complex exhibiting limited in vitro susceptibility to antifungals in patients with candidemia. *Microbiology Spectrum*, v. 11, n. 5, p. e05115-22, [s.d.].

FRANCONI, I. et al. Paradigm Shift: *Candida parapsilosis sensu stricto* as the Most Prevalent *Candida* Species Isolated from Bloodstream Infections with Increasing Azole-Non-Susceptibility Rates: Trends from 2015–2022 Survey. *Journal of Fungi*, v. 9, n. 10, p. 1012, 1 out. 2023.

GERGES, M. A. et al. Biofilm Formation and Aspartyl Proteinase Activity and Their Association with Azole Resistance Among *Candida albicans* Causing Vulvovaginal Candidiasis, Egypt. *Infection and drug resistance*, v. 16, p. 5283–5293, Summer 2023.

KATZUNG, B.G. TREVOR, A. J. *Farmacologia Básica e Clínica*. 13ª edição. São Paulo; McGraw-Hill, 2017.

KHAN, S. et al. An 11-Year retrospective analysis of candidiasis epidemiology, risk factors, and antifungal susceptibility in a tertiary care hospital in China. *Scientific reports*, v. 15, n. 1, p. 7240, 2025.

KIDD, S. E.; ABDOLRASOULI, A.; HAGEN, F. *Fungal Nomenclature: Managing Change is the Name of the Game*. *Open Forum Infectious Diseases*, v. 10, n. 1, 1 jan. 2023

KIMURA, M. et al. Clinical and Microbiological Characteristics of Breakthrough Candidemia in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients in a Japanese Hospital. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 61, n. 4, 1 abr. 2017.

KURTZMAN, CP; FELL, JW; BOEKHOUT, T. *The yeasts a taxonomic study*, 5. ed, USA, Elsevier, 2011, 9-13 p.

LI, Y. et al. Epidemiology, antifungal susceptibility, risk factors, and mortality of persistent candidemia in adult patients in China: a 6-year multicenter retrospective study. *BMC infectious diseases*, v. 23, n. 1, 1 jun. 2023.

LOPES, J. P.; LIONAKIS, M. S. Pathogenesis and virulence of *Candida albicans*. *Virulence*, v. 13, n. 1, p. 89–121, 29 dez. 2021.

MALINOVSKÁ, Z.; ČONKOVÁ, E.; VÁCZI, P. Biofilm Formation in Medically Important *Candida* Species. *Journal of Fungi*, v. 9, n. 10, p. 955, 1 out. 2023.

MAROCCHIO, C. Fatores de risco para o desenvolvimento de candidemia em pacientes com cultura de vigilância de urina positiva para *Candida* spp. *Unoeste.br*, 2019.

MARTINS, P.; SALBEGO, C.; TOREZAN, G.; NIETSCHEE, A.; PACHECO, T. F.; KOHLRAUSCHL, F.; AVER, L. C.; COGO, S. B.; RAMOS, T. K.; SUSIN, A. C. Cuidados para prevenção de infecção de corrente sanguínea em terapia intensiva adulto. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 23, n. 5, p. e12286, 31 maio 2023.

MAYER, F. L.; WILSON, D.; HUBE, B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. *Virulence*, v. 4, n. 2, p. 119–128, 15 fev. 2013.

MENEGHELLO, S. et al. Prevalence, Species Distribution and Resistance of Candidemia in Pediatric and Adult Patients in a Northeast Italy University Hospital. *Journal of Fungi*, v. 10, n. 10, p. 707, 10 out. 2024.

MEYAHNWI, D.; SIRAW, B. B.; REINGOLD, A. Epidemiologic features, clinical characteristics, and predictors of mortality in patients with candidemia in Alameda County, California; a 2017–2020 retrospective analysis. *BMC Infectious Diseases*, v. 22, n. 1, 12 nov. 2022.

MEZZARI, A; FUENTEFRIA, A.M. *Micologia no laboratório clínico*. 1. ed. Barueri: Manole, 2012, 102 p.

MORA CARPIO, A. L.; CLIMACO, A. Candidemia. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28613783/>>

MUDERRIS, T. et al. Mortality and risk factor analysis for *Candida* blood stream infection: A three-year retrospective study. *Journal de Mycologie Médicale*, v. 30, n. 3, p. 101008, set. 2020.

NAGATA, J. et al. A Case of Candidemia after Long-term Presence of Urethral Foreign Bodies. *IDCases*, v. 25, p. e01176, ago. 2021.

NAGLIK, J. R.; CHALLACOMBE, S. J.; HUBE, B. *Candida albicans* Secreted Aspartyl Proteinases in Virulence and Pathogenesis. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, v. 67, n. 3, p. 400–428, 1 set. 2003.

NUCCI, M.; COLOMBO, A. Risk Factors for Breakthrough Candidemia. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, v. 21, n. 3, p. 209–211, mar. 2002.

PAPPAS, P. G. et al. Invasive candidiasis. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 4, n. 1, p. 18026, 11 maio 2018

PINA-VAZ, C. et al. Potent synergic effect between ibuprofen and azoles on *Candida* resulting from blockade of efflux pumps as determined by FUN-1 staining and flow cytometry. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 56, n. 4, p. 678–685, 22 ago. 2005.

POISSY, J. et al. Risk factors for candidemia: a prospective matched case-control study. *Critical Care*, v. 24, 18 mar. 2020.

ROCHA, W. R. V. da; NUNES, L. E. .; NEVES, M. L. R. .; XIMENES, E. C. P. de A.; ALBUQUERQUE, M. C. P. de A. *Candida* genus - Virulence factores, Epidemiology, Candidiasis and Resistance mechanisms. *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 10, n. 4, p. e43910414283, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i4.14283. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/14283>. Acesso em: 4 mar. 2025.

RODRÍGUEZ-CERDEIRA, C. et al. Virulence and resistance factors of *Nakaseomyces glabratus* (formerly known as *Candida glabrata*) in Europe: A

systematic review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 13 ago. 2024.

RUPING, M.J; VEHRESCHILD, J.J; CORNELLY, O.A. Patients at high risk of invasive fungal infections: when and how to treat. *Drugs, Colgone*, v. 68, n. 14, p. 1943
SARAH et al. Current advances in *Candida tropicalis*: Yeast overview and biotechnological applications. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, v. 70, n. 6, p. 2069–2087, 11 set. 2023.

SHEPPARD, D, LAMPIRIS, H.W. Fármacos antifúngicos. In: Katzung BG, editor. *Farmacologia: básica e clínica*. 13a ed. São Paulo, McGraw-Hill, 2017.
SHERIF, H. et al. Distribution and antifungal susceptibility profiles of *Candida* species isolated from candidemia patients admitted to Egyptian tertiary hospitals: a cross-sectional study. *BMC Infectious Diseases*, v. 24, n. 1, 18 out. 2024.

SIEBEN, R.G et al. Risk factors and mortality of candidemia in a children's public hospital in Sao Paulo, Brazil. *Revista argentina microbiología/Revista argentina de microbiología*, 1 abr. 2024.

SILVA, S. et al. *Candida* Species Biofilms' Antifungal Resistance. *Journal of Fungi*, v. 3, n. 1, p. 8, 21 fev. 2017.

STANISZEWSKA, M (2020). Virulence Factors in *Candida* species. *Curr Protein Pept Sci.*, 21(3): 313-323

TIWARI, P. et al. In vitro determination of antifungal susceptibility and virulence factors in *Candida* species causing candidemia in North India Region. *Deleted Journal*, v. 21, n. 1, 5 ago. 2024.

TÓTH, R. et al. *Candida parapsilosis*: from Genes to the Bedside. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 32, n. 2, 20 mar. 2019.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: Updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*, v. 52, n. 5, p. 546–553, dez. 2005

WILSON, R. *A Verdade Sobre a Candidíase: Um guia completo para compreender a doença e solucionar casos de recorrência*. Editora Estratégica ed. [s.l: s.n.].

WISPLINGHOFF, H. et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, v. 39, n. 3, p. 309–17, 2004.

WU, L.; SOLDATI, L. L.; GARCIA, P. G. Prevalência de leveduras do gênero *Candida* isoladas de hemocultura de pacientes hospitalizados. *HU Revista*, v. 49, p. 1–8, 24 out. 2023.