

# Tópicos em ciências da saúde – volume iv

Aris Verdecia Peña

organizadora



**Aris Verdecia Peña**  
Organizadora

**TÓPICOS EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**VOLUME IV**



Pantanal Editora

2020

Copyright<sup>©</sup> Pantanal Editora  
Copyright do Texto<sup>©</sup> 2020 Os Autores  
Copyright da Edição<sup>©</sup> 2020 Pantanal Editora  
Editor Chefe: Prof. Dr. Alan Mario Zuffo  
Editores Executivos: Prof. Dr. Jorge González Aguilera  
Prof. Dr. Bruno Rodrigues de Oliveira

Diagramação: A editora

Edição de Arte: A editora. Imagens de capa e contra-capa: Canva.com

Revisão: Os autor(es), organizador(es) e a editora

#### Conselho Editorial

- Prof. Dr. Adailson Wagner Sousa de Vasconcelos – OAB/PB
- Profa. Msc. Adriana Flávia Neu – Mun. Faxinal Soturno e Tupanciretã
- Profa. Dra. Albys Ferrer Dubois – UO (Cuba)
- Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – IF SUDESTE MG
- Profa. Msc. Aris Verdecia Peña – Facultad de Medicina (Cuba)
- Profa. Arisleidis Chapman Verdecia – ISCM (Cuba)
- Prof. Dr. Bruno Gomes de Araújo - UEA
- Prof. Dr. Caio Cesar Enside de Abreu – UNEMAT
- Prof. Dr. Carlos Nick – UFV
- Prof. Dr. Claudio Silveira Maia – AJES
- Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – UFGD
- Prof. Dr. Cristiano Pereira da Silva – UEMS
- Profa. Ma. Dayse Rodrigues dos Santos – IFPA
- Prof. Msc. David Chacon Alvarez – UNICENTRO
- Prof. Dr. Denis Silva Nogueira – IFMT
- Profa. Dra. Denise Silva Nogueira – UFMG
- Profa. Dra. Dennyura Oliveira Galvão – URCA
- Prof. Dr. Elias Rocha Gonçalves – ISEPAM-FAETEC
- Prof. Me. Ernane Rosa Martins – IFG
- Prof. Dr. Fábio Steiner – UEMS
- Prof. Dr. Gabriel Andres Tafur Gomez (Colômbia)
- Prof. Dr. Hebert Hernán Soto Gonzáles – UNAM (Peru)
- Prof. Dr. Hudson do Vale de Oliveira – IFRR
- Prof. Msc. Javier Revilla Armesto – UCG (México)
- Prof. Msc. João Camilo Sevilla – Mun. Rio de Janeiro
- Prof. Dr. José Luis Soto Gonzales – UNMSM (Peru)
- Prof. Dr. Julio Cezar Uzinski – UFMT
- Prof. Msc. Lucas R. Oliveira – Mun. de Chap. do Sul
- Prof. Dr. Leandris Argentel-Martínez – Tec-NM (México)
- Profa. Msc. Lidiene Jaqueline de Souza Costa Marchesan – Consultório em Santa Maria
- Prof. Msc. Marcos Pisarski Júnior – UEG
- Prof. Dr. Mario Rodrigo Esparza Mantilla – UNAM (Peru)
- Profa. Msc. Mary Jose Almeida Pereira – SEDUC/PA
- Profa. Msc. Nila Luciana Vilhena Madureira – IFPA
- Profa. Dra. Patrícia Maurer
- Profa. Msc. Queila Pahim da Silva – IFB
- Prof. Dr. Rafael Chapman Auty – UO (Cuba)
- Prof. Dr. Rafael Felipe Ratke – UFMS
- Prof. Dr. Raphael Reis da Silva – UFPI

- Prof. Dr. Ricardo Alves de Araújo – UEMA
- Prof. Dr. Wéverson Lima Fonseca – UFPI
- Prof. Msc. Wesclen Vilar Nogueira – FURG
- Profa. Dra. Yilan Fung Boix – UO (Cuba)
- Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – UFT

#### Conselho Técnico Científico

- Esp. Joacir Mário Zuffo Júnior
- Esp. Maurício Amormino Júnior
- Esp. Tayronne de Almeida Rodrigues
- Esp. Camila Alves Pereira
- Lda. Rosalina Eufrausino Lustosa Zuffo

#### Ficha Catalográfica

<b>Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)</b> <b>(eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)</b>	
T674	Tópicos nas ciências da saúde [recurso eletrônico] : volume IV / Organizadora Aris Verdecia Peña. – Nova Xavantina, MT: Pantanal, 2020. 89p.  Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web ISBN 978-65-88319-39-0 DOI <a href="https://doi.org/10.46420/9786588319390">https://doi.org/10.46420/9786588319390</a>  1. Ciências da saúde. 2. Farmacológicos. 3. Saúde. I. Peña, Aris Verdecia. CDD 610
<b>Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422</b>	

O conteúdo dos e-books e capítulos, seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva do(s) autor (es) e não representam necessariamente a opinião da Pantanal Editora. Os e-books e/ou capítulos foram previamente submetidos à avaliação pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação. O download e o compartilhamento das obras são permitidos desde que sejam citadas devidamente, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais, exceto se houver autorização por escrito dos autores de cada capítulo ou e-book com a anuência dos editores da Pantanal Editora.



#### **Pantanal Editora**

Rua Abaete, 83, Sala B, Centro. CEP: 78690-000. Nova Xavantina – Mato Grosso – Brasil.  
 Telefone (66) 99682-4165 (Whatsapp).  
<https://www.editorapantanal.com.br>  
[contato@editorapantanal.com.br](mailto:contato@editorapantanal.com.br)

## APRESENTAÇÃO

Queria o destino que neste novo volume do “Tópicos nas ciências da saúde - Volume IV” apresentássemos vários tópicos dos diferentes ramos da medicina que não são menos importantes pela ordem de aparecimento, começemos com uma patologia que anualmente tira a vida dos nossos neonatos; doença cardíaca congênita, que está entre as principais causas de morte nessa idade. Como fiéis guardiães da saúde pública, apresentamos a vocês um trabalho realizado por um grupo de enfermeiras que auxiliam e protegem a vida de nossa população feminina, sobre a atuação da enfermeira forense no atendimento às vítimas de violência familiar, fenômeno bastante frequente, embora não é sempre relatado.

Para todos nós, 2020 tem sido um ano muito difícil porque fomos atacados em todo o mundo por um novo vírus que veio paralisar nosso planeta Terra desde seu surgimento na China; É como todos sabem sobre o MERS-COV 19, pela primeira vez os jogos olímpicos, jogos de futebol, viagens internacionais foram suspensos, pois neste tópico de saúde apresentamos uma proposta para obter vacinas contra este vírus e a seguir a apresentação e análise de alvos para endonucleases de restrição em genomas de bacteriófagos de diferentes famílias por um algoritmo biofarmacêutico, que pode servir como material de estudo para nossa comunidade científica.

Apresentamos também as diferentes utilidades que *Stachytarpheta cayennensis* tem na medicina alternativa e pela primeira vez na área de estomatologia, a aplicação de oleozon tópico em canais radiculares infectados, como alternativa de tratamento.

Agradecemos aos autores pela dedicação e os encorajamos a continuar colaborando em nosso projeto. Aos autores dos capítulos, pela dedicação e esforços sem limites, que viabilizaram esta obra que retrata os recentes avanços científicos e tecnológicos na área de Ciências da Saúde, os agradecimentos da Organizadora e da Pantanal Editora. Por fim, esperamos que este e-book possa colaborar e instigar mais estudantes e pesquisadores na constante busca de novas tecnologias e avanços para a medicina. Assim, garantir uma difusão de conhecimento fácil, rápido para a sociedade.

Esperamos que goste deste novo volume e desejamos uma boa leitura.

**Aris Verdecia Peña**

## SUMÁRIO


<b>Apresentação</b> .....	4
<b>Capítulo I</b> .....	6
Mortalidade infantil causada por cardiopatias congênitas .....	6
<b>Capítulo II</b> .....	11
Atuação do Enfermeiro Forense na Assistência à vítima de violência doméstica .....	11
<b>Capítulo III</b> .....	28
Mecanismos de virulência de <i>Candida albicans</i> .....	28
<b>Capítulo IV</b> .....	44
Desenvolvimento de potenciais vacinas contra o SARS-CoV-2 (COVID-19) .....	44
<b>Capítulo V</b> .....	57
Caracterização do “estudo da arte” da <i>Stachytarpheta cayennensis</i> (Rich.) Vahl .....	57
<b>Capítulo VI</b> .....	70
Identificação e análise de alvos para endonucleases de restrição em genomas bacteriófagos de diferentes famílias por algoritmo de bioinformática .....	70
<b>Capítulo VII</b> .....	78
Aplicación del Oleozon <sup>®</sup> tópico en conductos radiculares infectados .....	78
<b>Índice Remissivo</b> .....	89


## Capítulo III

# Mecanismos de virulência de *Candida albicans*


Recebido em: 15/10/2020

Aceito em: 21/10/2020

 10.46420/9786588319390cap3

Emmanuel Vinicius Silva Costa<sup>1\*</sup> 

Thayomara Oliveira da Silva<sup>1</sup> 

Alessandra Teixeira de Macedo<sup>1</sup> 

Herison Victor Lima Muniz<sup>1</sup> 

Danyelle Cristina Pereira Santos<sup>1</sup> 

Julliana Ribeiro Alves dos Santos<sup>1</sup> 

## INTRODUÇÃO

Infecções por espécies do gênero *Candida* são uma das principais causas de morbimortalidade e constituem uma ampla variedade de manifestações clínicas, desde superficiais a amplamente disseminadas pela corrente sanguínea (Kullberg et al., 2015).

O gênero *Candida* é constituído pelas principais leveduras associadas a infecções oportunistas nos seres humanos (Vieira, 2016). Essas espécies vivem em comensalismo com o organismo, podendo habitar a região gastrointestinal, urogenital, pele e mucosas (Pappas et al., 2018). No entanto, tornam-se patogênicas quando o sistema imunológico do indivíduo está comprometido, agindo de forma superficial até sistêmica (Vieira, 2016).

A candidíase é uma infecção fúngica causada principalmente por *Candida albicans*, que está presente na microbiota normal. Um desequilíbrio no ambiente oral ou sistêmico acarreta em um supercrescimento dessas espécies oportunistas, causando a infecção (Ramla et al., 2016). Ainda que *C. albicans* seja a espécie mais frequente na candidíase humana, é possível verificar o aumento significativo de infecções causadas por espécies de *Candida* não *albicans*, como *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis* e *Candida parapsilosis*, possivelmente relacionado a melhora dos métodos de diagnósticos (Doi et al., 2016; Blostein et al., 2017).

*C. albicans* possui vários mecanismos de virulência, que permitem colonizar o hospedeiro e causar danos, como a capacidade de produzir enzimas hidrolíticas, resistência a antimicrobianos e a habilidade de aderir-se a superfícies, permitindo a formação de biofilmes no organismo hospedeiro (Bernardis et al., 2018).

<sup>1</sup> Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão, Brasil.

\* Autor (a) correspondente: emmanuel00vinicius@gmail.com

A emergência das infecções causadas por *C. albicans* destaca-se por ser uma doença de caráter oportunista com vários mecanismos de virulência, que geram complicações no tratamento e dificuldade no diagnóstico. Sabe-se que pacientes imunocomprometidos tornam-se susceptíveis a infecções causadas por este patógeno fúngico. Logo, o objetivo desse trabalho visa avaliar o perfil dos fatores de virulência associados a *C. albicans* relatados em literatura.

## MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma pesquisa documental, qualitativa e de revisão de literatura. Para realizar esse trabalho foram consultadas bases de dados eletrônicos em plataformas do Scielo, Pubmed, LILACS e Google Acadêmico, utilizando como descritores: “*Candida albicans*”; “fatores de virulência” “farmacorresistência fúngica”; “biofilmes”; e que foram publicados nos últimos anos, nos idiomas português, inglês e espanhol, selecionando o que abordavam com clareza os assuntos de interesse para a realização deste trabalho.

### *Candida albicans*

Candidíase é um termo geral referente a infecções cutâneas, mucosas e sistêmicas causadas por espécies do gênero *Candida*, estimuladas por fatores de riscos imunológicos favoráveis, cujo diagnóstico é estabelecido por cultura positiva (Sobel et al., 1998; Papas et al, 2018).

A prevalência de espécies de *Candida* em relatos de infecções possui uma grande variabilidade geográfica, sendo a *C. albicans* a mais comum, tanto em infecções em adultos quanto pediátricas (Papas et al., 2018). Essa espécie é a principal associada à candidíase invasiva (46,3%), seguida por *C. glabrata* (24,4%) e *C. parapsilosis* (8,1%) (Andes et al., 2016).

*C. albicans* é um fungo presente na microbiota humana em forma de levedura polimórfica de superfícies mucosas, encontrada comumente na região gastrointestinal, respiratória e genitourinário. Geralmente, possui características comensais, quando o organismo hospedeiro encontra-se em homeostasia, tornando-se um agente patogênico oportunista em situações de imunocomprometimento (Dadar et al., 2018). Sua morfogênese alterna entre leveduras comensais e hifas invasivas, sofrendo influência de alterações no pH, temperatura, concentração de CO<sub>2</sub>, soro sanguíneos, entre outros (Lu et al., 2014; Chitty et al., 2017).

Na taxonomia de fungos, *C. albicans* é colocado no filo Ascomycota, ordem Endomycetales, ao qual também pertence à família Saccharomycetaceae, embora *Saccharomyces cerevisiae* e *C. albicans* sejam separados por 140-850 milhões de anos de evolução (Baker et al., 2011).

A espécie *C. albicans* possui uma parede celular constituída principalmente por polissacarídeos, quitina, β-glucana e manana (manoproteínas), os quais são, inclusive, um alvo imunológico ideal para



reconhecimento e modulação de uma resposta imune pelo hospedeiro (Gow et al., 2012a; Gow et al., 2012b).

O primeiro contato com *C. albicans*, na maioria dos casos, acontece durante a passagem pelo canal vaginal ao nascimento. O fungo coloniza a cavidade oral e o trato gastrointestinal inferior do recém-nascido e torna-se microbiota residente de forma comensal e saudável (Mayer et al., 2013; Peixoto et al., 2014).

Os fatores de risco mais importantes para infecções por *C. albicans* são antibioticoterapia, seguida por acesso venoso central, procedimentos cirúrgicos, neutropenia, cateter urinário, assim como algumas doenças, como câncer, malignidade hematológicas, traumas, doenças gastrointestinais, infecções de base, como pelo vírus da imunodeficiência (HIV) e micobactérias, doenças renais, doenças hepáticas, doenças genéticas (Canela et al., 2018).

As células epiteliais apresentam a primeira linha de defesa contra *C. albicans*, expressando a capacidade de reconhecimento de receptores e padrões moleculares específicos de uma variedade de microrganismos patogênicos, incluindo esta espécie fúngica. São capazes de induzir a expressão de peptídeos antimicrobianos, como catelicidinas e histatinas, que auxiliam no controle do crescimento comensal da *C. albicans* e durante a fase infecciosa (Abiko et al., 2002; Li et al., 2011; Naglik et al., 2011a; Naglik et al., 2011b).

No entanto, o organismo hospedeiro precisa encontrar um equilíbrio entre a eliminação das hifas invasiva e a tolerância das leveduras comensais, evitando uma resposta imune rápida e desequilibrada, a fim de eliminar a possibilidade de uma reação imunológica exagerada que seja prejudicial ao hospedeiro (Höfs et al., 2016).

### ***Fatores de Virulência***

Os microrganismos possuem mecanismos chamados fatores de virulência, que permitem e facilitam a colonização e/ou infecção no hospedeiro. Eles expressam uma série de estratégias específicas para se estabelecer, causar a doença e superar as defesas do organismo (Naglik et al., 2003).

*C. albicans* possui uma variedade de fatores de sobrevivência que o auxiliam tanto na colonização comensal entre a microbiota do hospedeiro quanto na invasão do tecido na fase infecciosa (Höfs et al., 2016). Entre suas propriedades de virulência, cita-se a capacidade de alteração morfológica, expressão de adesinas e invasinas na superfície celular, formação de biofilmes e resistência a antifúngicos (Mayer et al., 2013).

## Morfogênese

A transição morfológica da forma de levedura para hifas é considerada um dos fatores de virulência mais representativos, uma vez que ambas as formas são sugeridas como importante para a patogenicidade de *C. albicans* (Jacobsen et al., 2012; Noble et al.; 2017). Estudos apontam que as células em levedura são importantes para a disseminação de *C. albicans* no organismo, ainda que de forma assintomática; enquanto as hifas apresentam potencial invasivo, contribuindo para o estabelecimento do dano tecidual (Jacobsen et al., 2012; Cassone, 2015; Witchley et al., 2019). Estudos demonstraram também que *C. albicans* na forma hifal pode apresentar a capacidade de escapar da fagocitose e eliminar macrófagos (McKenzie et al., 2010).

A levedura predomina em condições padrões, e as hifas podem ser induzidas pela exposição da *C. albicans* a estímulos associados ao hospedeiro *in vivo* ou a modelos *in vitro*. As hifas são naturalmente invasivas, capazes de penetrar em barreiras epiteliais e endoteliais do hospedeiro, além da expressão de fatores de virulência, como a produção de adesinas e da toxina formadora de poros (candidalisina) (Nantel et al., 2002; Carlisle et al., 2013; Moyes et al., 2016).

Para essa transição morfológica, estímulos ambientais, como temperatura, nutrição disponível, teores de oxigênio e carbono, presença de N-acetilglicosamina (GlcNAc) e pH, ativam a via de sinalização *cAMP/PKA* ou *MAPK*, eventualmente induzindo a expressão de fatores de transcrição *Efg1* e *Cpb1* da atividade de formação de hifas (Hnisz et al., 2012; Maiti et al., 2015). A morfogênese também pode ser regulada pela molécula sensora de quórum farnesol, que em altas densidade celulares favorece o crescimento de leveduras por meio da repressão de sinais da via *cAMP* e ativação de repressores hifal *TUP1* (Mayer et al., 2013).

Além disso, o desenvolvimento de hifas pode estar relacionado a expressão de genes associados a genes que codificam outros fatores não associados especificamente a formação de hifas, como a proteína de parede hifal (*HWPT1*), proteína de sequência semelhante à aglutinina (*ALS3*), proteases aspáticas secretadas (*SAP4*, *SAP5* e *SAP6*) e proteínas associadas a hifas (*ECE1* e *HYR1*). Essas proteínas são importantes para a atividade adesiva e invasiva ao hospedeiro, e capacidade de crescimento direcionado em contato em uma superfície sólida (timotropismo) (Kumamoto et al., 2005; Sudbery, 2011; Mayer et al., 2013).

## Adesão

A adesão de *C. albicans* à superfície biótica ou abióticas é importante para a colonização comensal e patogênica e para a sobrevivência nesses meios, dependendo de interações entre as adesinas de *Candida* spp. e receptores da célula hospedeira (Moyes et al., 2015; Höfs et al., 2016).

A levedura tem papel importante na dispersão da *C. albicans* no organismo e, ainda que as hifas tenham morfologia mais aderente, a adesão inicial provavelmente ocorre entre a interação levedura e

epitélio, sendo induzida a formação de hifas somente após esse primeiro contato (Moyes et al., 2015; Witchley et al., 2019).

Após a morfogênese, as hifas expressão adesinas específicas na superfície celular de *C. albicans* importantes para a adesão (Moyes et al., 2015). As adesinas pertencentes ao grupo *ALS* e *HWP1* codificam o glicosilfosfatidilinositol associado a glicoproteínas da parede celular que facilitam a adesão da *C. albicans* à superfície das mucosas (Staab et al., 1999; Hoyer, 2001; Hoyer et al., 2008). A adesina do grupo *ALS* codificam grandes glicoproteínas que são ligadas aos  $\beta$ -1,6-glucanos da parede celular do fungo e interagem com o domínio N-terminal da célula hospedeira (Sheppard et al., 2004).

Estudos apontam que as expressões não só desse grupo de genes, mas também de *SAP* e *LIP* (lipase) são observadas na adesão para a formação de biofilme em diversos modelos superficiais testados *in vivo* e *in vitro*, sendo superexpressos na maioria dos modelos (Nailis et al., 2010). O gene *BCR1*, que está relacionado a formação de biofilme (Finkel et al., 2011), também regula a adesão celular por intermédio da regulação da enzima *ALS1* (Finkel et al., 2012).

### **Invasão**

Durante o comensalismo e a patogênese de *C. albicans* é suposto que certo grau de invasão seja necessário, mesmo que de forma moderada, a fim de se obter uma ligação de apoio a célula hospedeira (Gow et al., 2012a).

O crescimento das hifas é um ponto crítico da patogênese em infecções de mucosas, como a candidíase oral e a vaginal, assim como em infecções sistêmicas (Desai, 2018). Nessas infecções, a forma hifal pode ser mais encontrada no meio intracelular, apontando ser a forma mais invasiva (Moyes et al., 2015). A adesão e o reconhecimento de *C. albicans* tem um amplo número de efeitos causados pela interação célula-célula. As principais formas de invasão são endocitose induzida e penetração ativa (Swidergall et al., 2017).

Na endocitose induzida, a interação invasiva induz à sinalização pela célula do hospedeiro, a qual reorganiza seu citoesqueleto para o processo mediado por clatrina de endocitose das hifas aderidas à superfície (Zhu et al., 2012). Esse processo é dirigido pela célula hospedeira com gasto ativo de energia, sem necessidade de viabilidade da célula *Candida* (Moyes et al., 2015). A localização interfere diretamente no mecanismo de invasão, uma vez que captação endocítica de *C. albicans* em células epiteliais orais, por exemplo, é mais evidenciada que em células intestinais, as quais sofre o processo de penetração ativa (Dalle et al., 2010).

A indução da endocitose é um processo que ocorre em até 4 horas após o contato inicial (Villar et al., 2010) e envolve a actina e outras proteínas associadas à endocitose mediada por clatrina (Moreno-Ruiz et al., 2009). A célula de *Candida* sp secretam invasinas *ALS3* e *SSA1* que se ligam à caderina-E e a um

heterodímero composto pelo receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) na superfície celular, que desencadeiam a endocitose dependente de clatrina, levando a célula a produzir pseudópodes que englobam as hifas e as trazem para dentro da célula (Zhu et al., 2012).

A penetração ativa é um processo ativo conduzido pela *C. albicans* que medeia a penetração da maioria das células da mucosa hospedeira, principalmente, epitélio estratificado escamoso (Wächtler et al., 2011; Moyes et al., 2015). Devido a camada superficial ser convencionalmente inativa, o processo de endocitose torna-se ineficaz. Diante disso, *C. albicans* necessita de um processo alternativo para penetrar a célula hospedeira, isto é, uma penetração ativa, na qual as hifas viáveis invadem as células epiteliais, sem necessidade da endocitose natural celular (Wächtler et al., 2011).

*C. albicans* utiliza da secreção de enzimas hidrolíticas, como o grupo *SAP*, para penetrar a barreira epitelial. Essas enzimas degradam a caderina-E e outras proteínas de junção de células interepiteliais, rompendo o epitélio e facilitando a penetração das hifas invasivas (Naglik et al., 2008). Além disso, estudos apontam também que a infecção por *C. albicans* estimula a atividade da calpaína das células epiteliais, que se trata de uma protease de cisteína que degrada a caderina-E, também contribuindo para a invasão fúngica (Xu et al., 2016)

### ***Resistência aos antifúngicos***

A resistência antifúngica é um problema de saúde pública emergente, dificultando a seleção de terapia antifúngica adequada para o tratamento do paciente. A seleção de cepas de *C. albicans* resistentes a antifúngicos de primeira linha, como fluconazol e equinocadinas, está cada vez mais recorrente e associada ao alto uso desses medicamentos de forma não específica (Pfaller et al., 2011; Alexander et al., 2013; Arendrup et al., 2014; Vallabhaneni et al., 2015; Castanheira et al., 2016).

Essa resistência pode variar entre resistência *in vitro* ou resistência clínica. A resistência *in vitro* é caracterizada pela susceptibilidade *in vitro*, mas resistência *in vivo*. Já a resistência clínica pode ser intrínseca ou adquirida. A intrínseca é determinada pela resistência inata sem nunca ter tido contato com alguma substância utilizada no tratamento. A resistência adquirida é definida pelo desenvolvimento dos mecanismos de resistência após a exposição ao antifúngico, seleção de cepas resistentes e crescimento dos mesmos (Arthington-Skaggs et al., 2008).

O termo *Candida* sp. multirresistentes a drogas (MDR) é utilizado para caracterizar cepas que são resistentes a duas classes de antifúngicos; enquanto, o termo *Candida* sp. extensivamente resistentes a medicamentos (XDR) caracteriza cepas resistência a três ou mais drogas antifúngicas (Papas et al., 2018).

Como exemplo de mecanismos de resistência a antimicrobianos, tem-se as bombas de efluxo, que são compostas por proteínas e são divididas em dois grupos com base na sua estrutura e tipo de energia utilizada para o transporte de várias moléculas. Sabe-se que pode haver superexpressão dessas bombas de

efluxo quando ocorre a mutação em genes que interferem na regulação desse mecanismo (Cannon et al., 2009; Jensen et al., 2015).

### ***Mecanismos de resistência aos azóis***

Um mecanismo de resistência na classe dos azóis detém na capacidade da ativação de bombas de efluxo, por meio da liberação do fármaco para o meio extracelular em processo conhecido como exocitose. Consequentemente, haverá a diminuição da concentração do fármaco na enzima-alvo (lanosterol 14- $\alpha$ -desmetilase) (Cowen et al., 2008; Sanguinetti et al., 2015).

A produção de vias alternativas por *Candida* confere a resistência provocada pela perda de ergosterol induzida por azóis (Kelly et al., 1997; Sanguinetti et al., 2015). A acumulação de 14- $\alpha$ -metilfecosterol, ao invés do produto tóxico foi constatada através de mutações no gene *ERG3* (Cowen et al., 2008; Sanguinetti et al., 2015). Essa mutação faz com que haja um bloqueio de acumulação de esterol tóxico (14- $\alpha$ -metil-3,6-diol), que de outra maneira ela se produz na exposição da enzima aos triazóis (Kelly et al., 1997; Sanguinetti et al., 2015).

O mecanismo de alteração da enzima-alvo ou da expressão do gene que faz a codificação (*ERG11*), também é outro importante fator de resistência aos azóis (Cowen et al., 2008; Sanguinetti et al., 2015). Mutações pontuais no gene *ERG11* alteram a enzima de maneira qualitativa, evitando a sua ligação aos componentes triazólicos, devido a redução da sensibilidade (Silva et al., 2012; Sanguinetti et al., 2015).

### ***Mecanismos de resistência às equinocandinas***

Este mecanismo de resistência funciona através de mutações pontuais adquiridas no gene FKS, responsáveis por codificar a enzima 1,3- $\beta$ -D-glucanosintetase, localizadas em regiões conhecidas como “hot-spot” (HS), ocasionado redução de sua sensibilidade e gerando aumento de concentração inibitória mínima e, consequentemente, falhas na terapia (Cuenca-Estrella, 2010; Beyda et al., 2012).

### ***Mecanismos de resistência aos polienos***

Na resistência aos polienos, é destacado as mutações provenientes no gene *ERG3*, relacionado com a resistência adquirida, onde as enzimas que codificam, atuam no processo de síntese de ergosterol. Devido a essas mutações, ocorre uma falha na biossíntese deste componente celular, podendo ocasionar modificações na composição lipídica de membrana e decadência na quantidade produzida (Cuenca-Estrella, 2010; Morio et al., 2012).

Diferentes estudos apontam que as mutações genéticas, podem afetar diretamente o gene *ERG3* ou outros genes responsáveis pela síntese de ergosterol. Esses genes são *ERG2*, *ERG5*, ou *ERG11*,

levando a uma diminuição da sua quantidade ou a biossíntese de outros tipos de esteróis. E todas essas modificações provocam uma diminuição de afinidade do fármaco pelo seu alvo específico (Gonçalves et al., 2016).

A literatura indica que quando existe uma exposição à anfotericina B (AmB), desencadeia numa produção de espécies reativas de oxigênio, levando à uma morte celular. Por esse lado, *C. albicans* detém um outro mecanismo que garante a resistência à AmB, respondendo ao estresse oxidativo de maneira indutiva pelo fármaco, devido ao aumento da produção de catalases (Pemán et al., 2009).

### **Formação de biofilme**

O biofilme é uma comunidade microbiana caracterizada por uma organização de células que se aderem a um substrato, com o objetivo de aumentar a eficácia no desenvolvimento de infecções. Essa comunidade é envolvida em uma matriz extracelular que as células produzem, composta por polissacarídeos, podendo ser formadas em várias superfícies, como tecidos vivos, dispositivos médicos e sistema de tubulação de água potável (Naves et al., 2013).

A formação de biofilme é de grande importância no contexto clínico, pois estão associadas à persistência dos microrganismos nos processos infecciosos. As células que crescem em biofilmes apresentam características fenotípicas diferentes das células normais, conferindo um aumento de resistência aos antifúngicos e às defesas do hospedeiro (Donlan et al., 2002).

O desenvolvimento de biofilme por *C. albicans* é um processo complexo que envolve alterações gênicas, as quais exigem coordenação na regulação dessas propriedades para uma alta eficiência (Araújo et al., 2017). Isolados de *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. glabrata* são bons formadores de biofilmes, sendo este um fator relacionado a maior taxa de morbidade e mortalidade em comparação com espécies incapazes de formar biofilme (Desai et al., 2014).

O processo de desenvolvimento do biofilme ocorre em três fases, durando aproximadamente 24 a 48 horas. Na fase inicial, as leveduras se aderem à superfície do substrato e produzem adesinas que ajudam na adesão primária, juntamente com as plaquetas e fibrinas do hospedeiro. Na fase secundária, as células aderidas se proliferam, formando microcolônias e começam a produzir a matriz extracelular, levando ao aparecimento de genes que são responsáveis na transição dos fungos de levedura para hifas. E, por último, a rede formada começa a ser constituída de uma transição de células diferenciadas em pseudo-hifas, hifas e leveduras, todas envolvidas pela matriz extracelular (Nobile et al., 2012; Finkel et al., 2011).

É importante abordar o fato de que os biofilmes são variáveis em sua composição estrutural e matricial, se diferenciando entre espécies e linhagem (Jain et al., 2007). O biofilme formado por *C. albicans* apresenta duas camadas com um depósito basal de blastosporos coberto por uma matriz espessa em forma de hifas, sendo a transição do crescimento de levedura para hifas relacionada ao desenvolvimento do

biofilme (Donlan et al., 2002). A matriz é principalmente constituída por carboidrato, proteína, fósforo e hexosaminas (Zarnowski et al., 2014).

A relação entre a capacidade formação de biofilme *in vivo* e *in vitro* e a patogênese de *C. albicans* levaram a investigações sobre quais genes influenciavam na formação de biofilme pela espécie (Araújo et al., 2017). Em 2012, uma grande e complexa rede de controle da transcrição para o desenvolvimento de biofilme por *C. albicans* foi descrito (Nobile et al., 2012) e as diversas fases do desenvolvimento do biofilme (aderência, proliferação, crescimento e dispersão) foram associadas a eventos moleculares (Chandra et al., 2001; Douglas, 2003; Nobile et al., 2006; Uppuluri et al., 2010).

### **Adesão**

As células de *C. albicans* aderem-se às superfícies de mucosas e/ou materiais sintéticos, constituindo o primeiro passo para a proliferação e posteriormente a formação de biofilme e infecção. O mecanismo de adesão funciona através da ligação da parede celular do patógeno com a superfície celular do hospedeiro. Desta forma, a aderência é mediada tanto pela célula hospedeira quanto por condições ambientais. Adesinas microbianas contribuem no processo de modulação, além dos receptores da célula hospedeira ou através de manipulações físicas e químicas (Lima-Neto et al., 2009; Silva et al., 2012; Wang et al., 2012).

Proteínas do grupo *ALS* medeiam a adesão de *C. albicans*. Essa família de adesinas são classificadas em oito membros, nomeadas como *Als1-7* e *9*, todas possuindo estruturas similares com sequência de sinal secretor N-terminal. A aderência do biofilme está relacionada especificamente por duas proteínas *Als1* e *Als3*, entretanto, a sua expressão pode ser diferente de acordo com a morfologia celular de *C. albicans*. A expressão de *Als1* é detectada nas formas de levedura e nas hifas, ao passo que *Als3* somente é expresso na morfologia de hifas. Desses genes, *Als1*, *Als3* e *Als5* estão relacionados a adesão de *C. albicans* a uma diversidade de substratos bióticos (Li et al., 2003; Green et al., 2005; Henriques et al., 2006; Nobile et al., 2008; Mayer et al., 2013).

A proteína *EP1* está presente na parede celular de *C. albicans*, ligada a GPI (dependente de glicosilfosfatidilinositol) que está envolvida no mecanismo de adesão célula-célula. Na parede celular do fungo existe uma proteína chamada de “proteína I da parede hifal”; ela é uma manoproteína que garante a fixação das células de *Candida* às superfícies celulares no hospedeiro (Henriques et al., 2006; Li et al., 2007; Harun et al., 2013).

Na superfície celular, há proteínas celulares, *Pga10* e *Pbr1*, que são importantes por serem relacionadas à aderência de biofilme por completo em *C. albicans*. (Sahni et al., 2009).



## **Maturação**

Foram identificados um conjunto de seis fatores de transcrição que possuem um importante mecanismo regulatório na formação de biofilme em *C. albicans*, nomeados de *BCR1*, *EFG1*, *TEC1*, *NDT80*, *ROB1* e *BRG1*. Além disso, quando existe algum problema em alguns desses genes, a produção de biofilme se torna defeituosa (Nobile et al., 2012).

A proteína *BCR1* é essencial para a formação de biofilme, além de ser importante para a expressão de diversas proteínas da parede celular em *C. albicans*, como *Asl1*, *Asl2* e *Hwp1* (Nobile et al., 2005; Nobile et al., 2006; Henriques et al., 2006). *EFG 1* também é um fator de transcrição muito importante na regulação da superfície celular e na formação das hifas na formação de biofilme (Connolly et al., 2013). *TEC1* é um gene essencial que dá origem as hifas e fatores de virulência, além de outros fatores de transcrição envolvidos na formação de biofilme (*NDT80*, *BRG1* e *ROB1*) (Nobile et al., 2006; Nobile et al., 2012).

## **Dispersão**

A última etapa é definida pela dispersão de células leveduriformes e/ou partes do biofilme de sua forma madura; importante para que o microrganismo possa colonizar outros locais e garantir maior aderência para finalizar o ciclo de vida do biofilme. Devido as mudanças ambientais, como, por exemplo, diminuição de nutrientes, a dispersão do biofilme ocorre em resposta a essas mudanças (Nobile et al., 2012).

Essa dispersão pode culminar em infecções em órgãos mais internos, tendo em vista a capacidade de invadir a corrente sanguínea. Alguns estudos apontam que células dispersas de leveduras se dão através dos genes regulatórios conhecidos como *PES1*, *UME6* e *NRG1* (Uppuluri et al., 2010).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A interação entre *C. albicans* e o organismo hospedeiro é condicionado e influenciado por uma série de aspectos, incluindo a expressão de fatores de virulência pela espécie fúngica e estado imunológicos do sistema do hospedeiro. Visto o crescente número de pessoas em condições predisponentes à imunossupressão, como infectadas por HIV ou em quimioterapia contra câncer, o risco do aumento nos números de infecções por *C. albicans* torna-se uma realidade preocupante.

Como visto no estudo, a espécie *C. albicans* utiliza de diversos fatores para sua ação infecciosa, sendo a formação de biofilme e a crescente resistência a antifúngicos os fatores mais alarmantes, uma vez que permitem sua sobrevivência em locais bióticos e abióticos e dificultam a aplicação de uma terapêutica rápida e precisa ao paciente.



Diversos estudos foram realizados durante os últimos anos, visando mapear detalhadamente a interação entre *C. albicans* e o sistema imunológico do hospedeiro e, ainda assim, mais pesquisa são necessárias para ampliar o conhecimento do potencial infeccioso pela espécie, além da compreensão de como funciona a resposta do organismo hospedeiro durante o estabelecimento da infecção, podendo ter impacto no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abiko et al. (2002). Upregulation of human beta-defensin 2 peptide expression in oral lichen planus, leukoplakia and candidiasis. An immunohistochemical study. *Pathology – Research and Practice*, 198(8): 537-542.
- Alexander et al. (2013). Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clinical Infectious Diseases*, 56(12): 1724-1732.
- Andes et al. (2016). The epidemiology and outcomes of invasive *Candida infections* among organ transplant recipients in the United States: results of the Transplant- Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Transplant Infectious Disease*, 18(6): 921-931.
- Araújo et al. (2017). Portrait of *Candida* Species Biofilm Regulatory Network Genes. *Trends in Microbiology*, 25(1): 62-75.
- Arendrup et al. (2014). Echinocandin resistance: an emerging clinical problem?. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 27(6): 484-492.
- Arthington-Skaggs et al. (2008). Resistance to antifungal agents. Fong IW, Drilica K. org. *Antimicrobial resistance and implications for the twenty-first century*. Springer, 10: 325-269.
- Baker et al. (2011). Extensive DNA-binding specificity divergence of a conserved transcription regulator. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 108(18): 7493-7498.
- Bernardis et al. (2018). *Candida* vaginitis: virulence, host response and vaccine prospects. *Medical Mycology*, 56(Suppl 1): 26-31.
- Beyda et al. (2012). Echinocandin resistance in *Candida* species: mechanisms of reduced susceptibility and therapeutic approaches. *The Annals of Pharmacotherapy*, 46(7-8): 1086-1096.
- Blostein et al. (2017). Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Annals of Epidemiology*, 27(9): 575-582.e3.
- Canela et al. (2018). Prevalence, virulence factors and antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from bloodstream infections in a tertiary care hospital in Brazil. *Mycoses*, 61(1): 11-21.
- Cannon et al. (2009). Efflux-mediated antifungal drug resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 22(2): 291-321.

- Carlisle et al. (2013). A genome-wide transcriptional analysis of morphology determination in *Candida albicans*. *Molecular Biology of the Cell*, 24(3): 246-260.
- Castanheira et al. (2016). Antifungal susceptibility patterns of a global collection of fungal isolates: results of the SENTRY antifungal surveillance program. *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases*, 85(2): 200-204.
- Cassone A (2015). Vulvovaginal *Candida albicans* infections: pathogenesis, immunity and vaccine prospects. *BJOG*, 122(6): 785-794.
- Chandra et al. (2001). Biofilm formation by the fungal pathogen *Candida albicans*: development, architecture, and drug resistance. *Journal of Bacteriology*, 183(18): 5385-5394
- Chitty et al. (2017). Purine acquisition and synthesis by human fungal pathogens. *Microorganisms*, 5(2): 33.
- Connolly et al. (2013). The APSES transcription factor *Efg1* is a global regulator that controls morphogenesis and biofilm formation in *Candida parapsilosis*. *Molecular Microbiology*, 90(1): 36-53.
- Cowen et al. (2008). Stress, drugs, and evolution: the role of cellular signaling in fungal drug resistance. *Eukaryotic Cell*, 7(5): 747-764.
- Cuenca-Estrella M (2010). Antifúngicos en el tratamiento de las infecciones sistémicas: importancia del mecanismo de acción, espectro de actividad y resistencias. *Revista Española de Quimioterapia*, 23(4): 169-176.
- Dadar et al. (2018). *Candida albicans* - Biology, molecular characterization, pathogenicity, and advances in diagnosis and control – An update. *Microbial Pathogenesis*, 117: 128-138.
- Dalle et al. (2010). Cellular interactions of *Candida albicans* with human oral epithelial cells and enterocytes. *Cellular Microbiology*, 12(2): 248-271.
- Desai et al. (2014). Fungal biofilms, drug resistance, and recurrent infection. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 4(10): a019729.
- Desai JV (2018). *Candida albicans* hyphae: from growth initiation to invasion. *Journal of Fungi*, 4(1): 10.
- Doi et al. (2016). Epidemiology and microbiologic characterization of nosocomial Candidemia from a Brazilian national surveillance program. *PLoS ONE*, 11(1): e0146909.
- Donlan et al. (2002). Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms. *Clinical Microbiology Reviews*, 15(2): 167-193.
- Douglas LJ (2003). *Candida* biofilms and their role in infection. *Trends of Microbiology*, 11(1): 30-36
- Finkel et al. (2011). Genetic control of *Candida albicans* biofilm development. *Nature Reviews Microbiology*, 9(2): 109-118.
- Finkel et al. (2012). Portrait of *Candida albicans* adherence regulators. *PLoS Pathogens*, 8(2): e1002525.

- Gonçalves et al. (2016). Epidemiology and molecular mechanisms of antifungal resistance in *Candida* and *Aspergillus*. *Mycoses*, 59(4): 198-219.
- Gow et al. (2012a). Importance of the *Candida albicans* cell wall during commensalism and infection. *Current Opinion in Microbiology*, 15(4): 406-412.
- Gow et al. (2012b). *Candida albicans* morphogenesis and host defence: discriminating invasion from colonization. *Nature Reviews Microbiology*, 10: 112-122.
- Green et al. (2005). Construction and real-time RT-PCR validation of *Candida albicans* PALS-GFP reporter strains and their use in flow cytometry analysis of *ALS* gene expression in budding and filamenting cells. *Microbiology*, 151(Pt 4): 1051-1060.
- Harun et al. (2013). Effect of Piper betle and Brucea javanica on the differential expression of hyphal wall protein (HWP1) in non-*Candida albicans* *Candida* (NCAC) species. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013: 397268.
- Henriques et al. (2006). *Candida* species adhesion to oral epithelium: factors involved and experimental methodology used. *Critical Reviews in Microbiology*, 32(4): 217-226.
- Hnisz et al. (2012). A histone deacetylase adjusts transcription kinetics at coding sequences during *Candida albicans* morphogenesis. *PLoS Genetics*, 8(12): e1003118.
- Höfs et al. (2016). Interaction of *Candida albicans* with host cells: virulence factors, host defense, escape strategies, and the microbiota. *Journal of Microbiology*, 54(3): 149-169.
- Hoyer LL (2001). The *ALS* gene family of *Candida albicans*. *Trends in Microbiology*, 9(4): 176-180.
- Hoyer et al. (2008). Discovering the secrets of the *Candida albicans* agglutinin-like sequence (*ALS*) gene family--a sticky pursuit. *Journal of Medical Mycology*, 46(1): 1-15.
- Jain et al. (2007) Biofilm formation by and antifungal susceptibility of *Candida* isolates from urine. *Applied and Environmental Microbiology*, 73(6): 1697-1703
- Jacobsen et al. (2012). *Candida albicans* dimorphism as a therapeutic target. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 10(1): 85-93.
- Jensen et al. (2015). Stepwise emergence of azole, echinocandin and amphotericin B multidrug resistance in vivo in *Candida albicans* orchestrated by multiple genetic alterations. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70(9): 2551-2555.
- Kelly et al. (1997). Resistance to fluconazole and cross-resistance to amphotericin B in *Candida albicans* from AIDS patients caused by defective sterol  $\Delta 5,6$  -desaturation. *FEBS Letters*, 400(1): 80-82.
- Kullberg et al. (2015). Invasive candidiasis. *New England Journal of Medicine*, 373: 1445-1456.
- Kumamoto et al. (2005). Alternative *Candida albicans* lifestyles: growth on surfaces. *Annual Review of Microbiology*, 59(1): 113-133.

- Li et al. (2003). EAP1, a *Candida albicans* gene involved in binding human epithelial Cells. *Eukaryotic Cell*, 2(6): 1266-1273.
- Li et al. (2007). Eap1p, an adhesin that mediates *Candida albicans* biofilm formation *in vitro* and *in vivo*. *Eukaryotic Cell*, 6(6): 931-939,
- Li et al. (2011). The expression of beta-defensin-2,3 and LL-37 induced by *Candida albicans* phospholipomannan in human keratinocytes. *Journal of Dermatological Science*, 61(1): 72-75.
- Lima-Neto et al. (2009). Adherence of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* to epithelial cells correlates with fungal cell surface carbohydrates. *Mycoses*, 54(1): 23-29.
- Lu et al. (2014). *Candida albicans* hyphal initiation and elongation. *Trends in Microbiology*, 22(12): 707-714.
- Maiti et al. (2015). Mapping of functional domains and characterization of the transcription factor Cph1 that mediate morphogenesis in *Candida albicans*. *Fungal Genetics and Biology*, 83: 45-57.
- Mayer et al. (2013). *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. *Virulence*, 4(2): 119-128.
- McKenzie et al. (2010). Contribution of *Candida albicans* cell wall components to recognition by and escape from murine macrophages. *Infection and Immunity*, 78(4): 1650-1658.
- Moreno-Ruiz et al. (2009). *Candida albicans* internalization by host cells is mediated by a clathrin-dependent mechanism. *Cellular Microbiology*, 11(8): 1179-1189.
- Morio et al. (2012). Amino acid substitutions in the *Candida albicans* sterol 5,6-desaturase (Erg3p) confer azole resistance: characterization of two novel mutants with impaired virulence. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(9): 2131-2138.
- Moyes et al. (2015). *Candida albicans*-epithelial interactions and pathogenicity mechanisms: scratching the surface. *Virulence*, 6(4): 338-346.
- Moyes et al. (2016). Candidalysin is a fungal peptide toxin critical for mucosal infection. *Nature*, 532: 64–68.
- Naglik et al. B (2003). *Candida albicans* aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. *Microbiology and Molecular Biology Review*, 67(3): 400-428.
- Naglik et al. (2008). Quantitative expression of the *Candida albicans* secreted aspartyl proteinase gene family in human oral and vaginal candidiasis. *Microbiology*, 154(pt11): 3266-3280.
- Naglik et al. (2011a). *Candida albicans* interactions with epithelial cells and mucosal immunity. *Microbes and Infection*, 13(12-13): 963-976.
- Naglik et al. (2011b). Epithelial cell innate response to *Candida albicans*. *Advances in Dental Research*, 23(1): 50–55.
- Nailis et al. (2010). Real-time PCR expression profiling of genes encoding potential virulence factors in *Candida albicans* biofilms: identification of model-dependent and -independent gene expression. *BMC Microbiology*, 10: 114.

- Nantel et al. (2002). Transcription Profiling of *Candida albicans* Cells Undergoing the Yeast-to-Hyphal Transition. *Molecular Biology of the Cell*, 13(10): 3452-3465.
- Naves et al. (2013). Novas abordagens sobre os fatores de virulência de *Candida albicans*. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, 12(2): 229-233.
- Nobile et al. (2005). Regulation of cell-surface genes and biofilm formation by the *C. albicans* transcription factor Bcr1p. *Current Biology*, 15(12): 1150–1155.
- Nobile et al. (2006). Critical role of Bcr1-dependent adhesins in *C. albicans* biofilm formation *in vitro* and *in vivo*. *PLoS Pathogenes*, 2(7): e63.
- Nobile et al. (2008). Complementary adhesin function in *C. albicans* biofilm formation. *Current Biology*, 18(14): 1017–1024.
- Nobile et al. (2012). A recently evolved transcriptional network controls biofilm development in *Candida albicans*. *Cell*, 148(1-2): 126–138.
- Noble et al. (2017). *Candida albicans* cell-type switches and functional plasticity in the mammalian host. *Nature Reviews Microbiology*, 15(2): 96-108.
- Pappas et al. (2018). Invasive candidiasis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4: 18026.
- Pfaller et al. (2011). Geographic variations in species distribution and echinocandin and azole antifungal resistance rates among *Candida* bloodstream infection isolates: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Journal of Clinical Microbiology*, 49(1): 396–399.
- Peixoto et al. (2014). Candidíase - uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Surgery Clinical Research*, 8(2): 75-82.
- Pemán et al. (2009). Antifungal drug resistance mechanisms. *Expert Reviews of Anti-infective Therapy*, 7(4): 453-460.
- Ramla et al. (2016). Influence of cancer treatment on the *Candida albicans* isolated from the oral cavities of cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 24(6): 2429-2436.
- Sahni et al. (2009). Genes selectively up-regulated by phero-mone in white cells are involved in biofilm formation in *Candida albicans*. *PLoS Pathogenes*, 5(10): e1000601.
- Sanguinetti et al. (2015). Antifungal drug resistance among *Candida* species: mechanisms and clinical impact. *Mycoses*, 58(Suppl. 2): 2-13.
- Staab et al. (1999). Adhesive and mammalian transglutaminase substrate properties of *Candida albicans* *Hmp1*. *Sciences*, 283(5407): 1535-1538.
- Sheppard et al. (2004). Functional and structural diversity in the *Als* protein family of *Candida albicans*. *Journal of Biological Chemistry*, 279(29): 30480-30489.
- Silva et al. (2012). *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Microbiology Reviews*, 36(2): 288-305.

- Sobel et al. (1998). Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 178(2): 203-211.
- Sudbery PE (2011). Growth of *Candida albicans* hyphae. *Nature Reviews Microbiology*, 9: 737-748.
- Swidergall et al. (2017). Oropharyngeal Candidiasis: Fungal Invasion and Epithelial Cell Response. *PLoS Pathogens*, 13(1): e1006056.
- Uppuluri et al. (2010). Dispersion as an important step in the *Candida albicans* biofilm developmental cycle. *PLoS Pathogenes*, 6(3): e1000828.
- Vallabhaneni et al. (2015). Epidemiology and risk factors for echinocandin nonsusceptible *Candida glabrata* bloodstream infections: data from a large multisite population-based candidemia surveillance program, 2008–2014. *Open Forum Infectious Diseases*, 2(4): ofv163.
- Vieira FMRM (2016). *Candida não albicans* como patógenos emergentes. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz (Dissertação). 84p.
- Villar et al. (2010). *Candida albicans* induces early apoptosis followed by secondary necrosis in oral epithelial cells. *Molecular Oral Microbiology*, 25(3): 215-225.
- Wächtler et al. (2011). From Attachment to Damage: Defined Genes of *Candida albicans* Mediate Adhesion, Invasion and Damage during Interaction with Oral Epithelial Cells. *PloS one*, 6(2): e17046.
- Wang et al. (2012). Prediction of phenotype-associated genes via a cellular network approach: A *Candida albicans* infection case study. *PLoS One*, 7(4): e35339.
- Witchley et al. (2019). *Candida albicans* Morphogenesis Programs Control the Balance between Gut Commensalism and Invasive Infection. *Cell Host and Microbe*, 25(3): 432-443.e6.
- Xu et al. (2016). *Streptococcus oralis* and *Candida albicans* Synergistically Activate  $\mu$ -Calpain to Degrade E-cadherin From Oral Epithelial Junctions. *Journal of Infectious Diseases*, 214(6): 925-934.
- Zarnowski et al. (2014). Novel entries in a fungal biofilm matrix encyclopedia. *MBio*, 5(4): e01333-e01314
- Zhu et al. (2012). EGFR and HER2 receptor kinase signaling mediate epithelial cell invasion by *Candida albicans* during oropharyngeal infection. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA*, 109(35): 14194-14199.

ÍNDICE REMISSIVO

**A**

aceite vegetal, 80  
agentes antimicrobianos, 78  
algoritmo, 4, 70, 71, 72, 74, 75, 76  
atenuado, 50, 52

**B**

bacteriófagos, 4, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77  
biofilme, 32, 35, 36, 37  
bioinformática, 71, 76, 77

**C**

*Candida albicans*, 28, 29, 39, 40, 41, 42, 43, 61  
cardiopatas congênitas, 6, 7, 8, 9, 10  
conductos radiculares, 78, 80, 83, 84, 85, 86, 87, 88  
coronavírus, 44, 45, 47, 49, 56  
COVID-19, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56  
criança, 7, 8, 9

**D**

dientes, 78, 83, 84, 85, 86, 88  
DNA, 38, 50, 54, 70, 71, 74

**E**

endonucleases de restrição, 70, 71, 74, 75, 76  
enfermagem, 6, 9, 10, 12, 13, 15, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26  
enzimas de restrição, 74

**F**

filogenia, 73, 74, 75, 76  
forense, 4, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26

**G**

genomas, 4, 70, 71, 74, 75, 76

**L**

lactante, 7  
levedura, 29, 31, 35, 36

**M**

mortalidade, 6, 7, 10  
mulher, 11, 13, 14, 15, 16, 20, 26, 27

**N**

notificação, 15, 17, 18, 25

**O**

odontologia, 79, 80, 87, 88  
ozonoterapia, 79, 85, 86, 87, 88

**P**

pandemia, 44, 45, 47  
propiedades terapêuticas, 80

**R**

recém-nascido, 7  
regiões palíndromos, 74, 75  
resistência, 28, 30, 33, 34, 35, 37

**S**

SARS-CoV-2, 44, 45, 47, 50, 52, 53, 54, 55, 56  
subunidades, 47, 51, 52

**V**

vacinas, 4, 44, 45, 50, 51, 52  
vetores, 50  
violência doméstica, 11, 12, 13, 14, 17, 18, 20, 21, 23, 24  
virulência, 28, 29, 30, 31, 37, 42, 49  
vírus, 4, 30, 44, 47, 48, 49, 50, 52, 70, 71

 **ARIS VERDECIA PEÑA**



Médica (Oftalmologista) especialista em Medicinal Geral (Cuba) e Familiar (Brasil). Mestre em Medicina Bioenergética e Natural. Professora na Facultad de Medicina # 2., Santiago de Cuba.



ISBN 978-658831939-0



9 786588 319390

**Pantanal Editora**

Rua Abaete, 83, Sala B, Centro. CEP: 78690-000  
Nova Xavantina – Mato Grosso – Brasil  
Telefone (66) 99682-4165 (Whatsapp)  
<https://www.editorapantanal.com.br>  
[contato@editorapantanal.com.br](mailto:contato@editorapantanal.com.br)

