

Candidíase

Kelly Ishida

Departamento de Microbiologia

Instituto de Ciências Biomédicas

Universidade de São Paulo

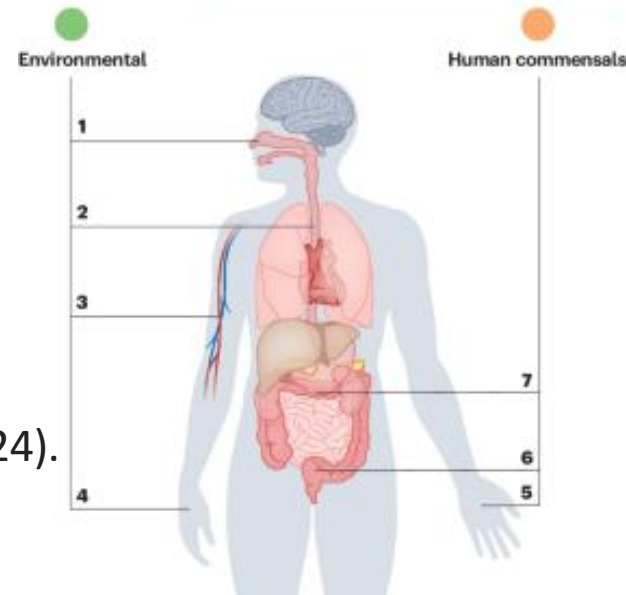
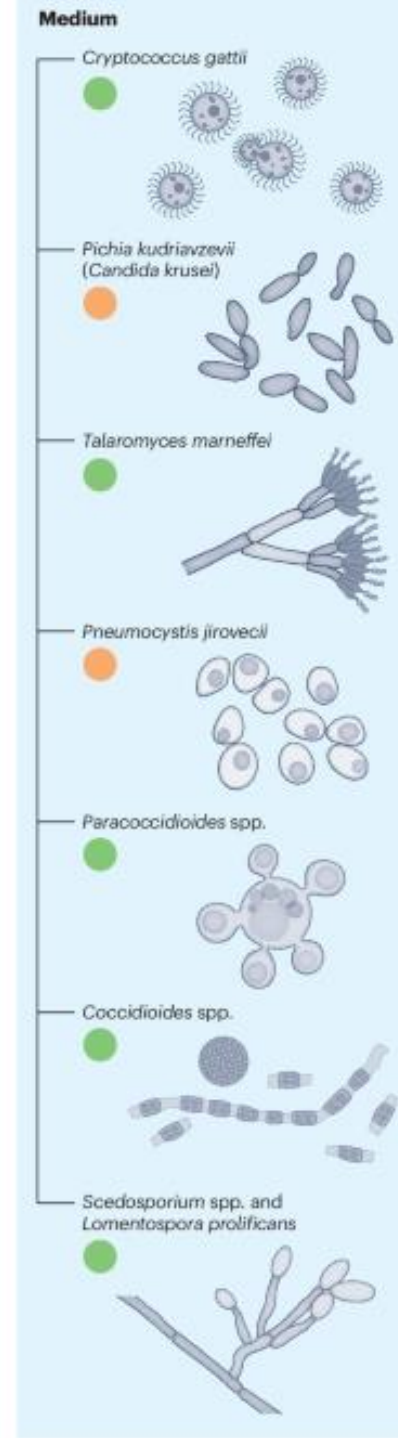
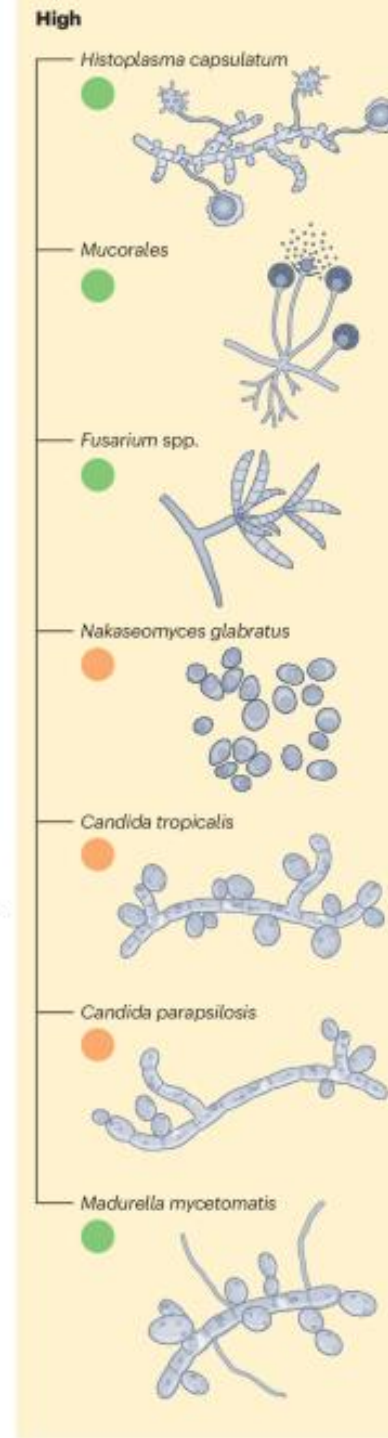
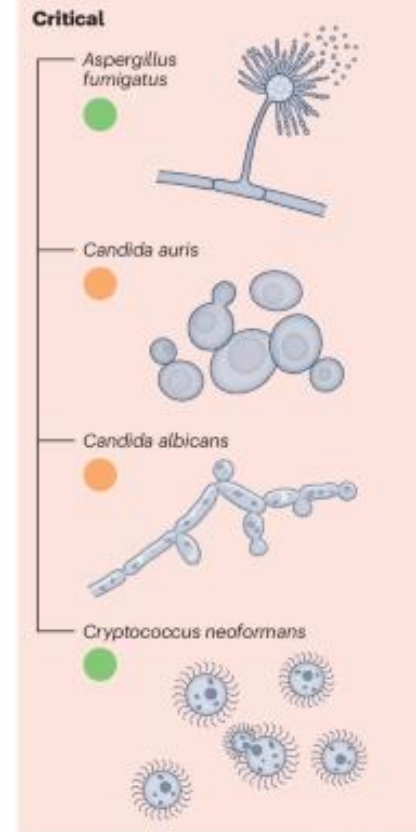


Classificação das micoses

Micose	Tecido	Agentes etiológicos
Superficial	Extrato córneo do tecido epitelial, pelo e cabelo	<i>Malassezia</i> spp. <i>Hortaea werneckii</i> <i>Piedraia hortae</i> <i>Trichosporon</i> spp.
Cutânea	Porções queratinizadas da pele, pelo e cabelo	<i>Trichophyton</i> spp. <i>Microsporum</i> spp. <i>Epidermophyton floccosum</i>
Subcutânea	Derme, músculos e tecido conjuntivo	<i>Sporothrix</i> spp. <i>Fonsecaea pedrosoi</i> e outros
Sistêmica	Inicia-se com uma infecção pulmonar podendo atingir qualquer órgão	<i>Paracoccidioides</i> spp. <i>Histoplasma</i> spp. <i>Coccidioides</i> spp., <i>Blastomyces</i> spp.
Sistêmica Oportunista	Qualquer tecido	<i>Candida</i> spp., <i>Cryptococcus</i> spp. <i>Pneumocystis jirovecii</i> <i>Aspergillus</i> spp., <i>Fusarium</i> spp. <i>Rhizopus</i> spp., <i>Mucor</i> spp.

Micoses sistêmicas

- 1-2 milhões de pessoas
- Altas taxas de mortalidade
- Dados subestimados



Brown et al. Nat Rev Microbiol **22**, 687–704 (2024).
<https://doi.org/10.1038/s41579-024-01062-w>

Critical Priority Group



***Cryptococcus
neoformans***



***Aspergillus
fumigatus***



Candida auris



Candida albicans

Agentes fúngicos em Três categorias: prioridade crítica, alta e média.

Visa focar e conduzir mais pesquisas e intervenções políticas para fortalecer a resposta global a infecções fúngicas e resistência antifúngica.

Três áreas principais de ação são propostas, com foco em:

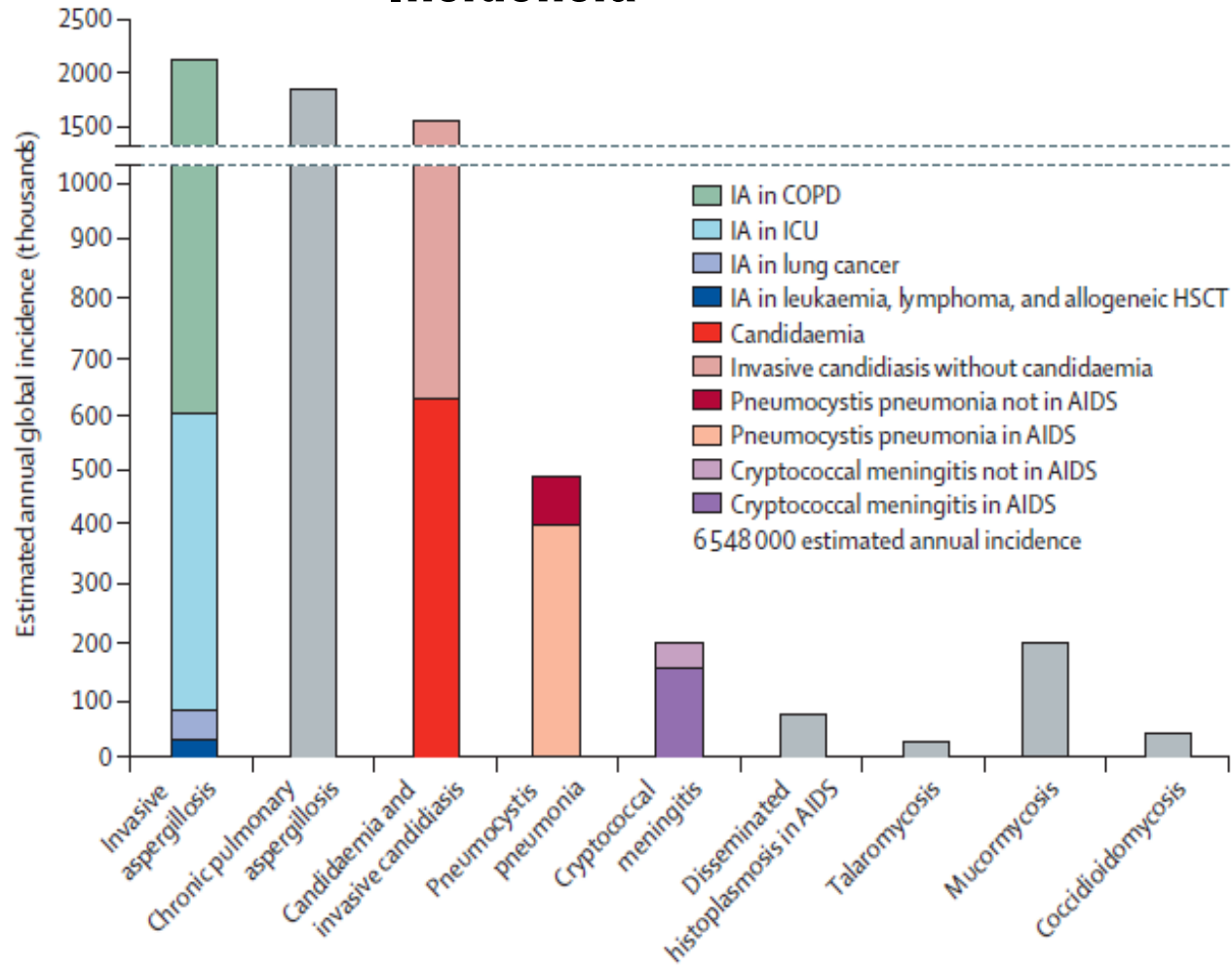
- (1) Fortalecimento da capacidade laboratorial e vigilância;
- (2) Investimentos sustentáveis em pesquisa, desenvolvimento e inovação;
- (3) Intervenções de saúde pública.

WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

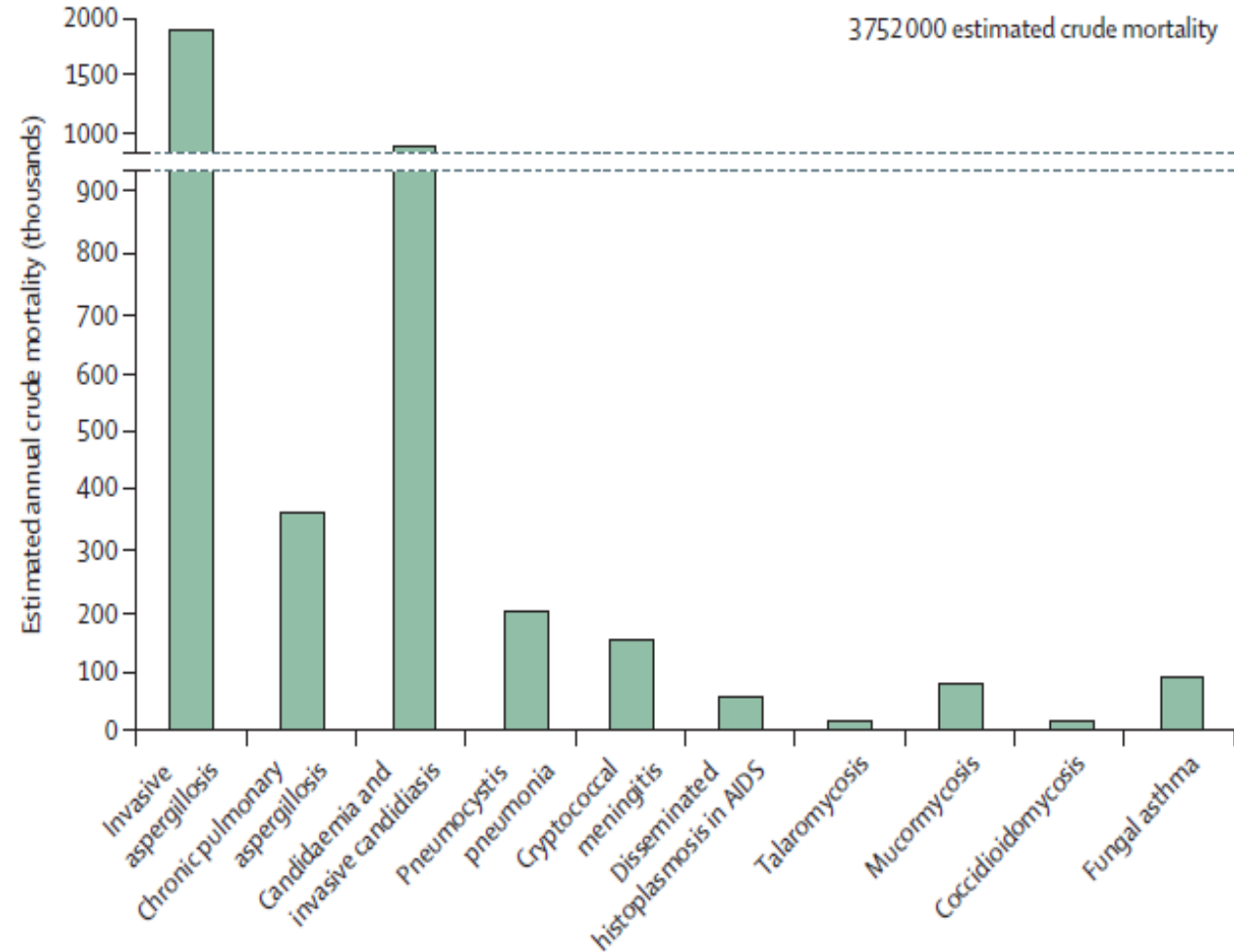
WHO fungal priority
pathogens list to guide
research, development and
public health action



Incidência



Mortalidade



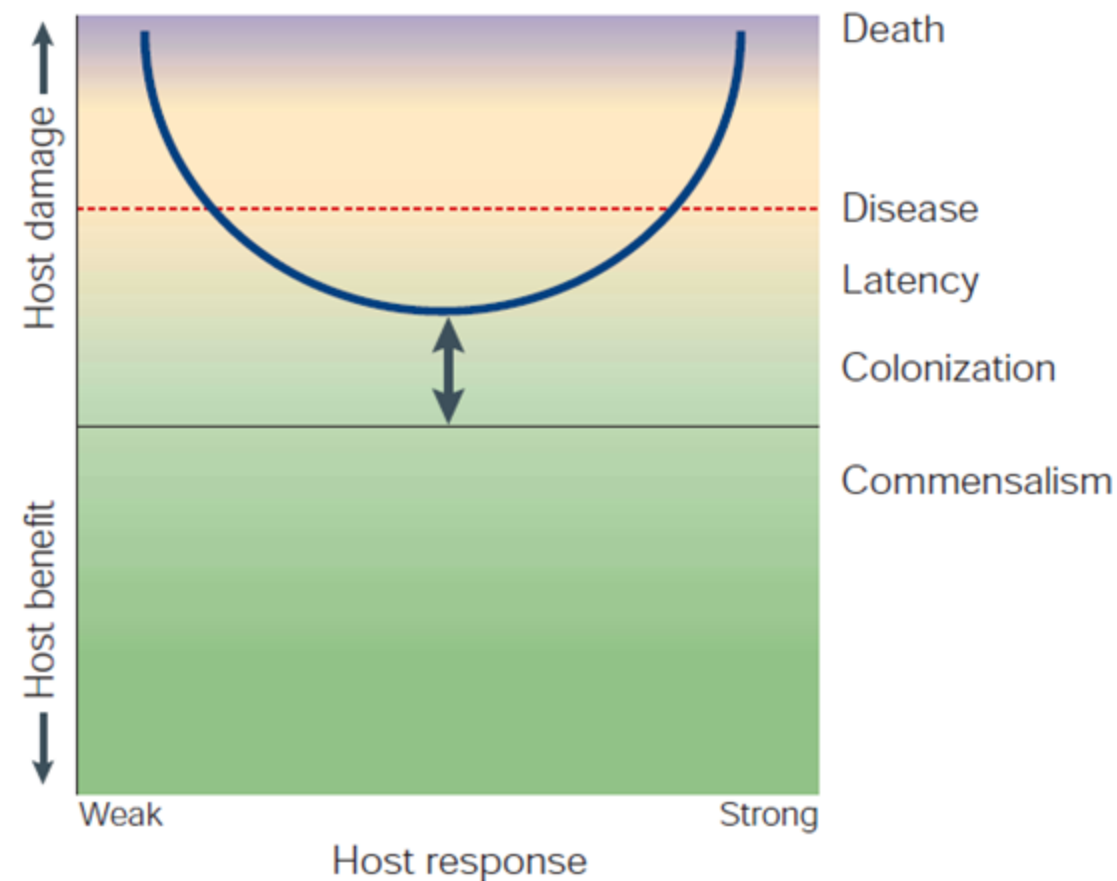
Micoses

Colonização – presença do fungo sem resposta imune

Infecção – presença do fungo com resposta imune.

Doença (do latim *dolentia*, padecimento)
- distúrbio das funções de um órgão,
da psique ou do organismo como um
todo que está associado
a sintomas específicos.

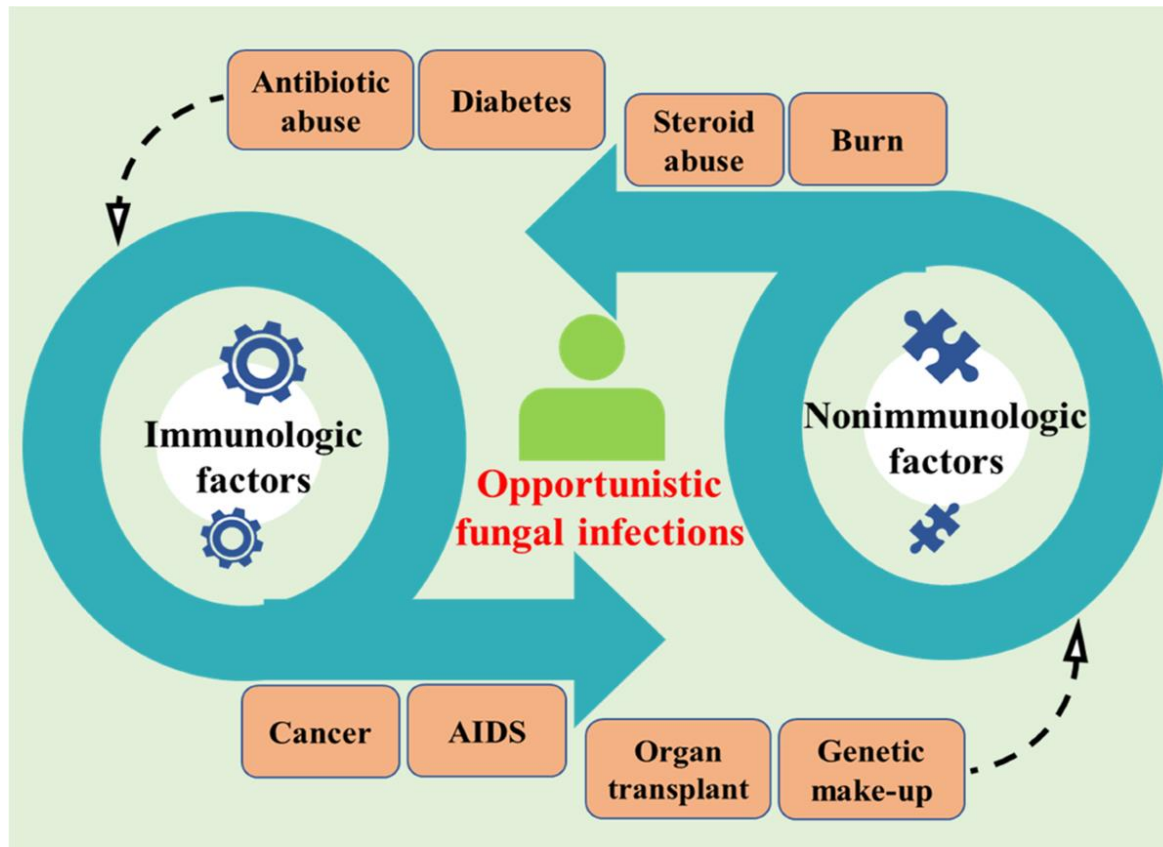
A doença ocorre quando o organismo não conseguir mais manter a homeostase.



Sistema imunológico
X
Fatores de virulência

Micoses Oportunistas

São causadas por fungos que, normalmente, não são infectantes e se aproveitam de alterações nas condições imunológicas e/ou fisiológicas do hospedeiro para causarem as doenças.

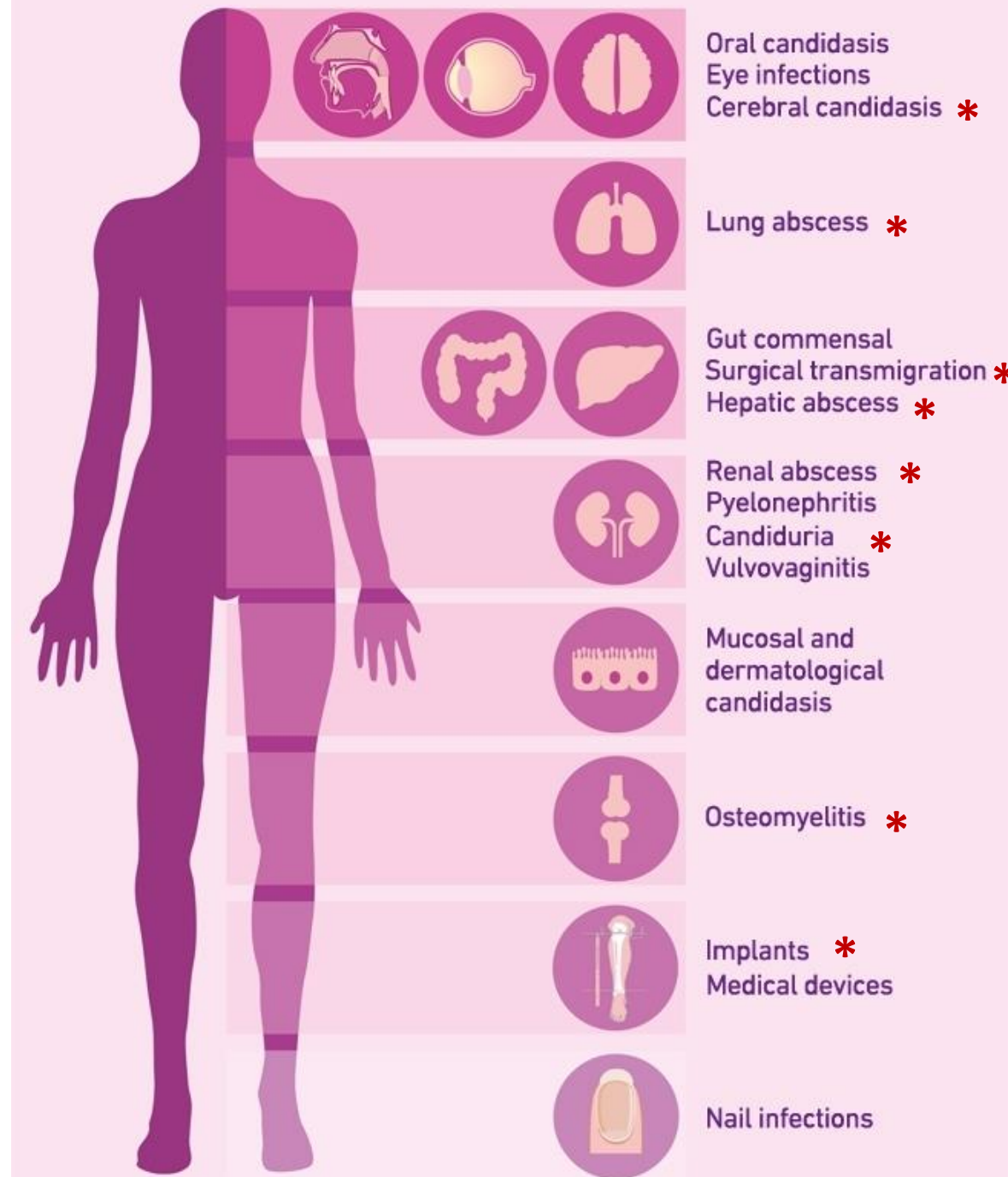


***Candida* spp.**
***Cryptococcus* spp.** } Fungos leveduriformes

***Aspergillus* spp.**
***Fusarium* spp.**
Zigomycetes } Fungos filamentosos

Candidíase

- ✓ *Candida* spp. e espécies relacionadas
- ✓ Microbiota humana e é considerado fungo oportunista
- ✓ Cutânea/Mucocutânea e **Sistêmica***



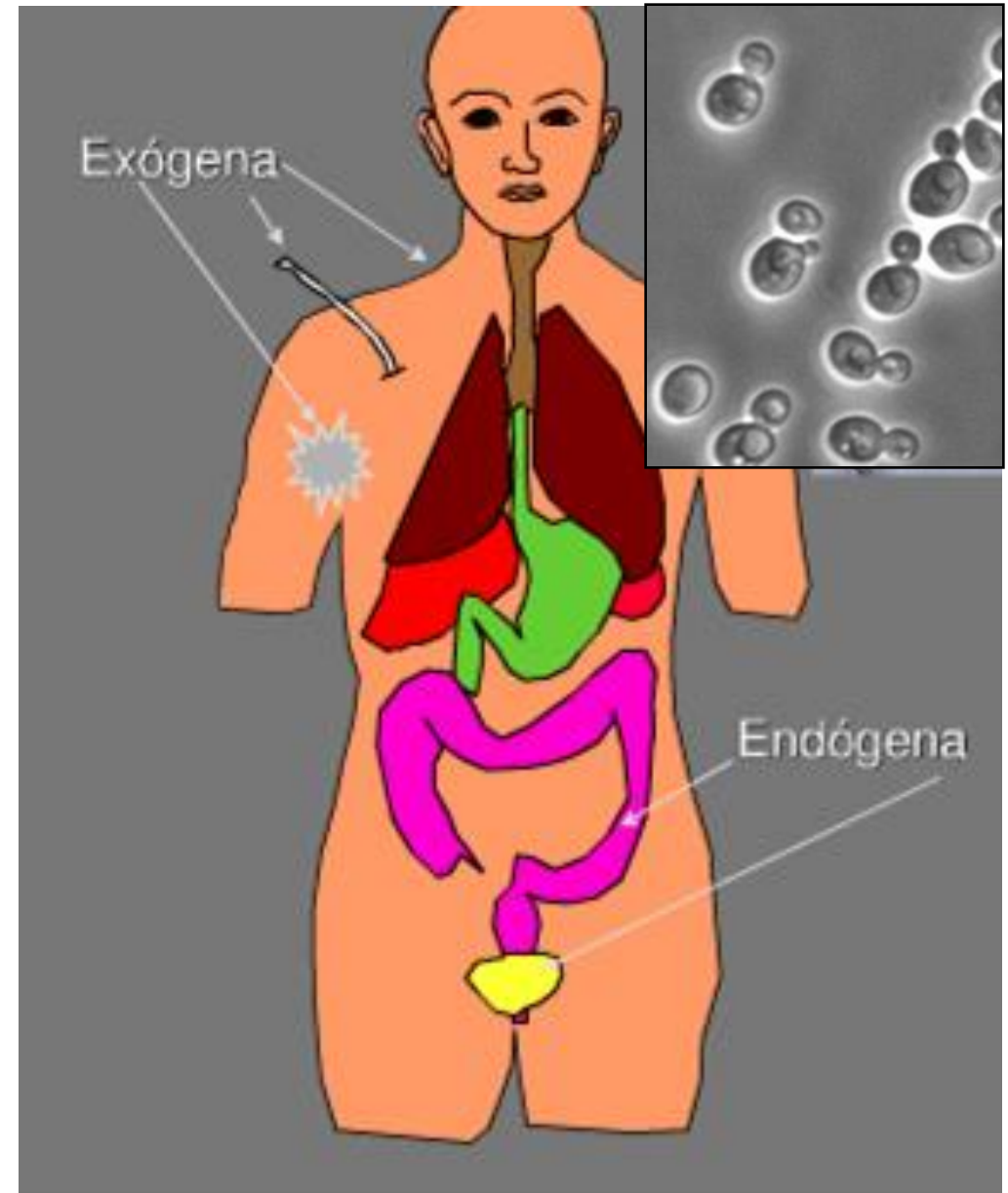
Transmissão

Endógena

faz parte da microbiota humana

Exógena

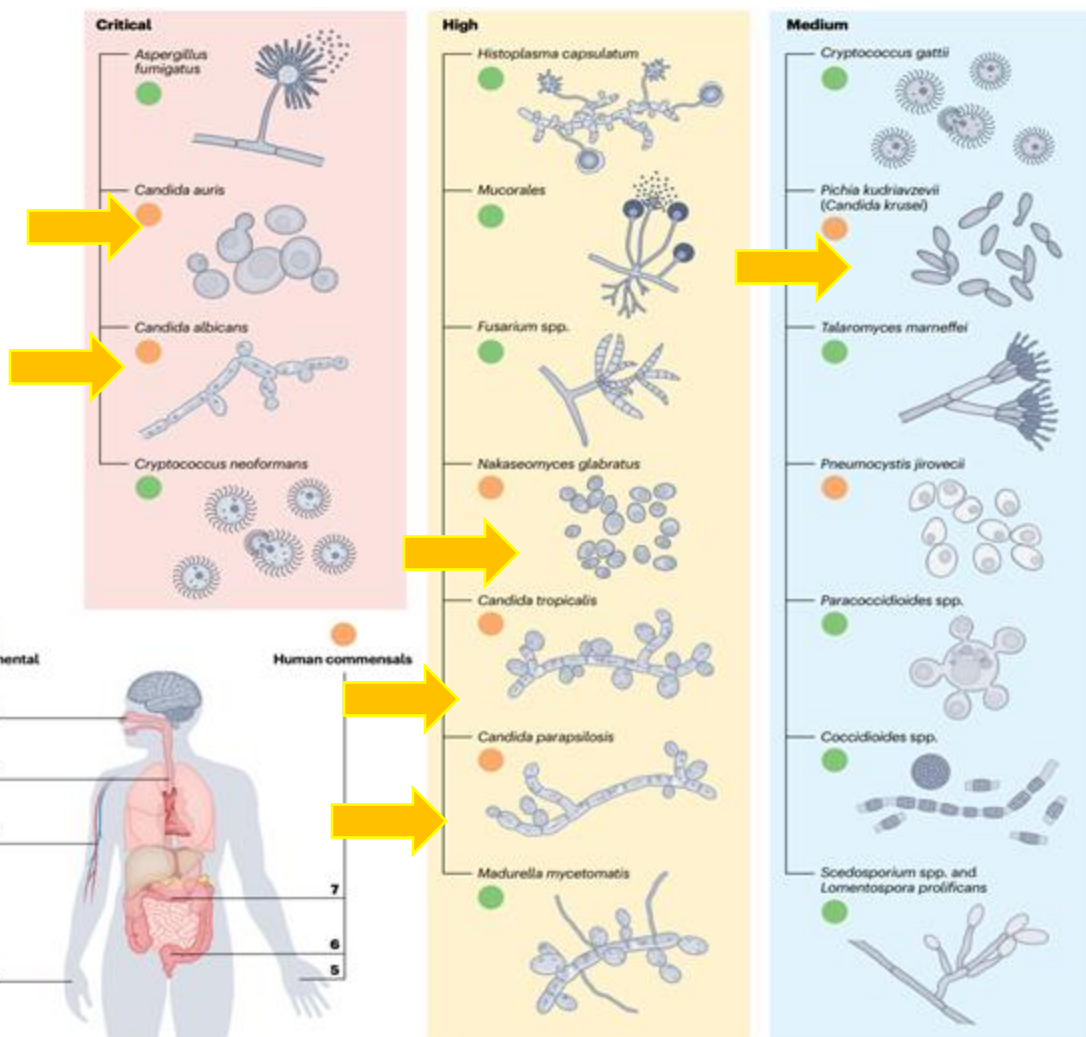
ambiente
(ar, água, alimentos, contato inter-humano)



Epidemiologia

- 85 – 95% dos indivíduos – colonização do tecido epitelial do sistema gastrointestinal, genitourinário e respiratório
- 75% das mulheres - pelo menos 1 episódio de Candidíase vulvovaginal, 5% desenvolvem a forma grave da doença (~90% *C. albicans*)
- ~75% HIV/AIDS - Candidíase orofaríngea (~50% *C. albicans*)
- 4ª Causa de infecções hospitalares (~50% *C. albicans*)
 - 1: Estafilococos coagulase negativa
 - 2: *Staphylococcus aureus*
 - 3: *Klebsiella pneumoniae*
- Mortalidade em 40-70% dos casos de Candidemia

C. albicans, *C. glabrata* (*Nakaseomyces glabratus*), *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. krusei* (*Pichia kudriavzevii*)



Nos últimos 25 anos, houve uma diminuição na ocorrência de *C. albicans* em comparação com espécies de *Candida* não-*albicans*.



Lass-Flori C et al. nature reviews disease primers, 2024.
WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action.
Geneva: World Health Organization; 2022.
Brown GD et al. Nature Reviews Microbiology, 2024.

DEADLY GERMS, LOST CURES

A Mysterious Infection, Spanning the Globe in a Climate of Secrecy

The rise of *Candida auris* embodies a serious and growing public health threat: drug-resistant germs.





ALERTA SANITÁRIO

Brasil confirma primeiro caso de Candida auris

Deteção ocorreu nesta semana, na Bahia. Após confirmação por sequenciamento genético, Anvisa emitiu alerta de risco para serviços de saúde de todo o país.

Publicado em 11/12/2020 12h02 | Atualizado em 03/11/2022 10h04

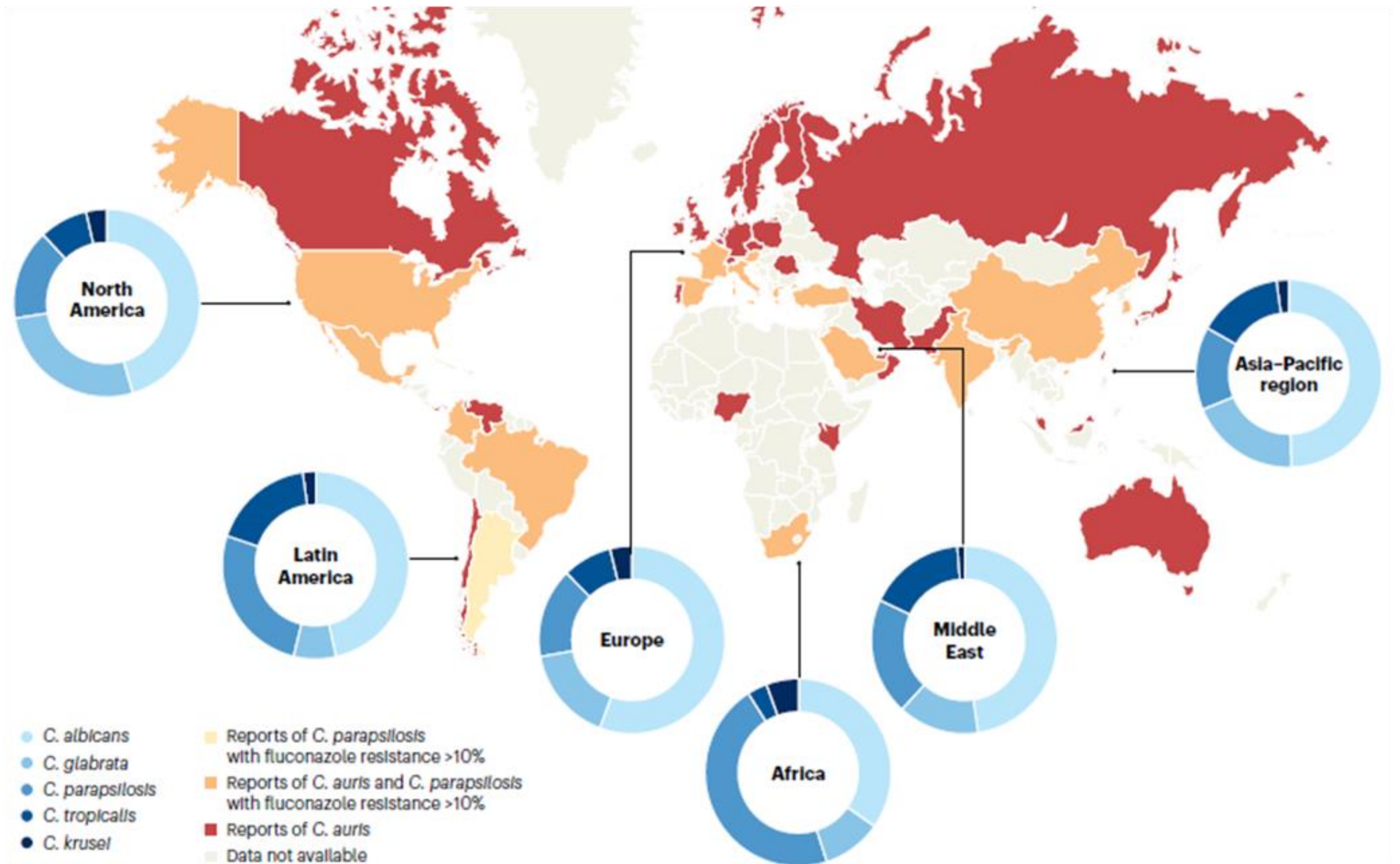
Compartilhe: [f](#) [in](#) [wh](#) [li](#)

Foi confirmado o primeiro caso de Candida auris (C. auris) no país, em um paciente de 59 anos, do sexo masculino, internado em uma unidade de terapia intensiva (UTI) no estado da Bahia. A confirmação ocorreu na quarta-feira (9/12), após análise do sequenciamento genético realizada pelo Laboratório Especial de Micologia da Escola Paulista de Medicina (Lemi-Unifesp).

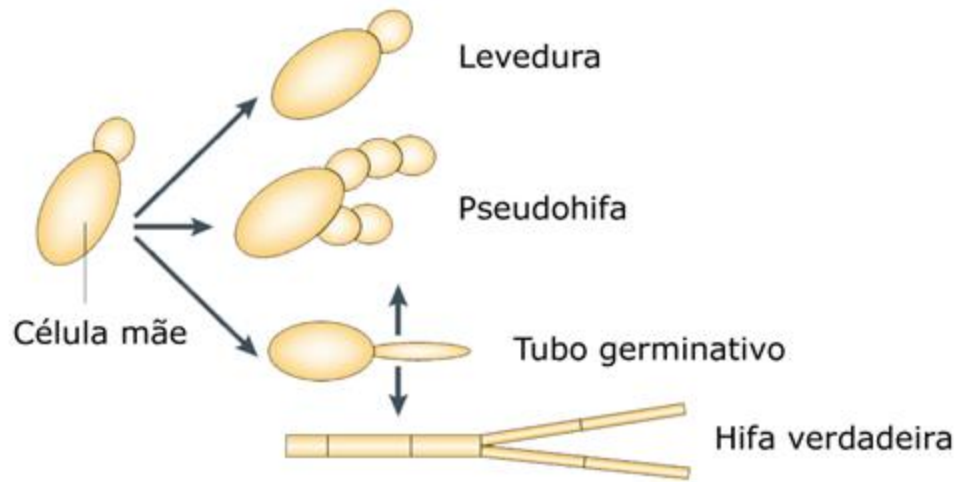
Ainda na quarta-feira, a Agência publicou o detalhamento do caso no [Alerta de Risco 02/2020](#), destinado aos serviços de saúde, Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIHs) e laboratórios de microbiologia.

Alerta de Risco GVIMS/GGTES/Dire3/Anvisa no. 01/2025 em 02/04/2025

“Em 2025, já foram notificados à Anvisa surtos em um hospital de São Paulo/SP com 14 casos confirmados e um novo surto em um novo hospital de Recife/Pernambuco com 4 casos confirmados, até o momento.”



Virulência fúngica e Patogênese

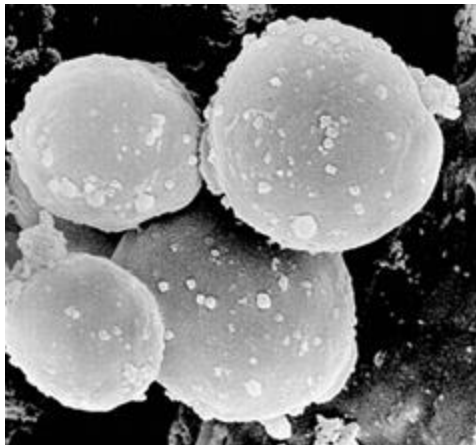


Morfogênese

Um dos principais fatores de virulência de *Candida albicans* (~50% dos casos de candidíase invasiva/candidemia)

As outras espécies não formam hifas/pseudohifas

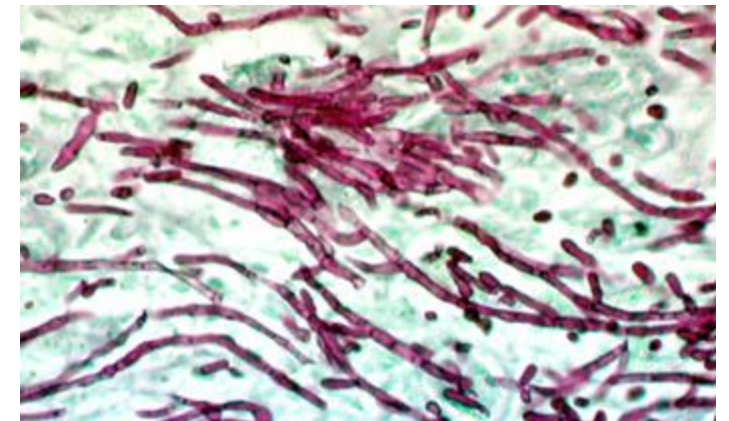
Levedura

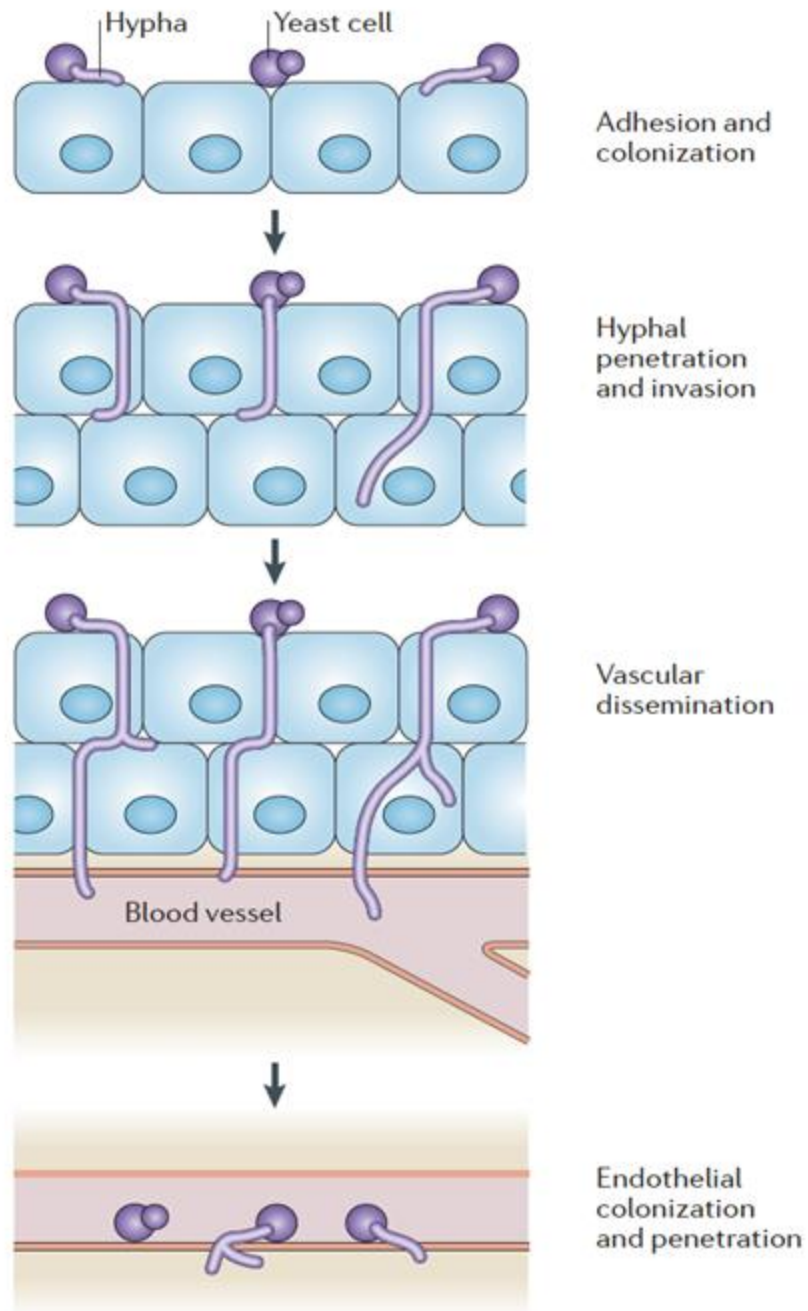


Tubo germinal



Hifa/pseudohifas



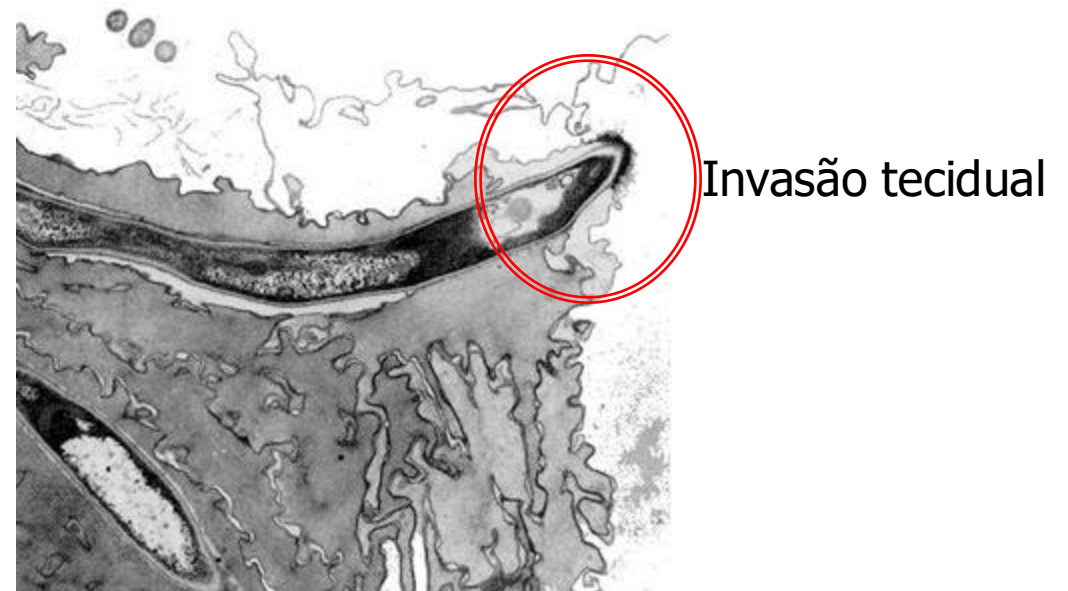


Mecanismos de Invasão tecidual

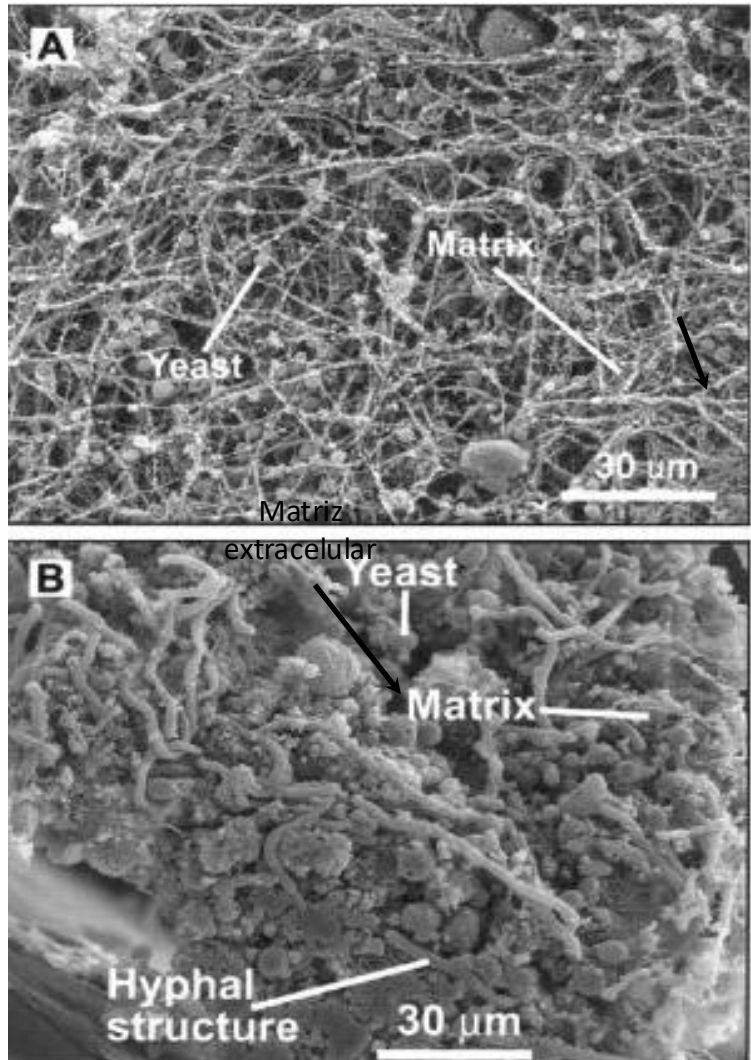
Adesinas

Secreção enzimas hidrolíticas (proteases, fosfolipases, esterases, hemolisinas e outras)

Toxinas (ex. candidalisina)

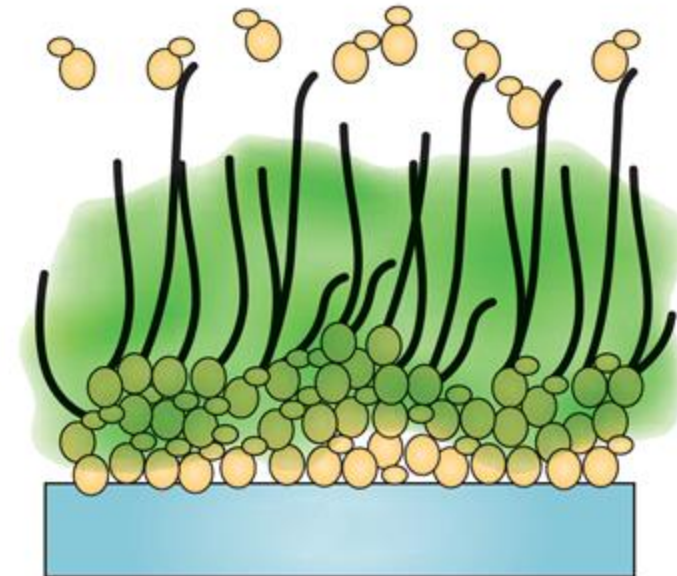


Capacidade de formar biofilme em superfícies abióticas e bióticas



D. Andes, et al. Infection and Immunity, 72(10):6023-6031.

Comunidade microbiana de células aderidas à um substrato e embebidas em uma matriz extracelular polimérica, com um fenótipo alterado em relação às células planctônicas.

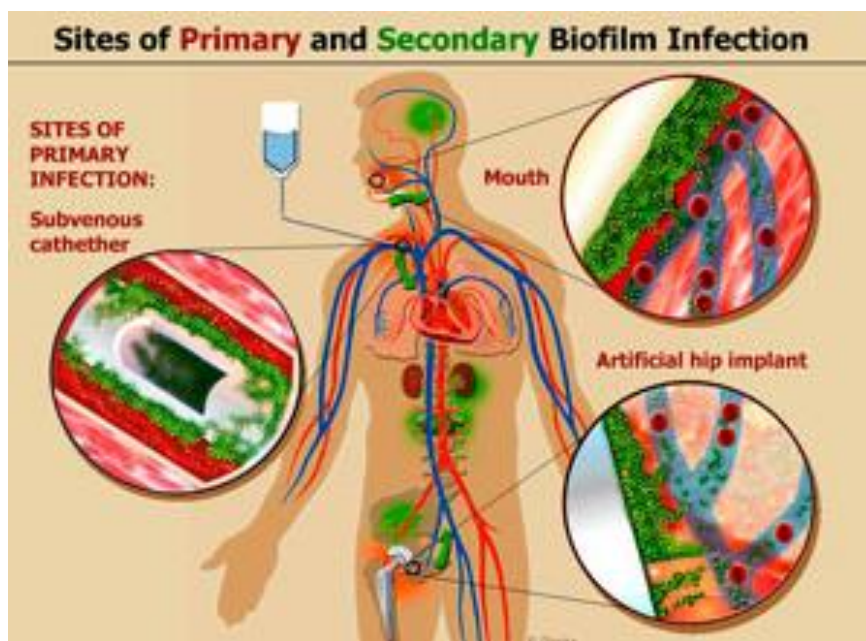


FINKEL JS, Nature Review Microbiology, v.9, n.2, 2011

Porque o biofilme é tão importante?

Fonte de infecção e disseminação

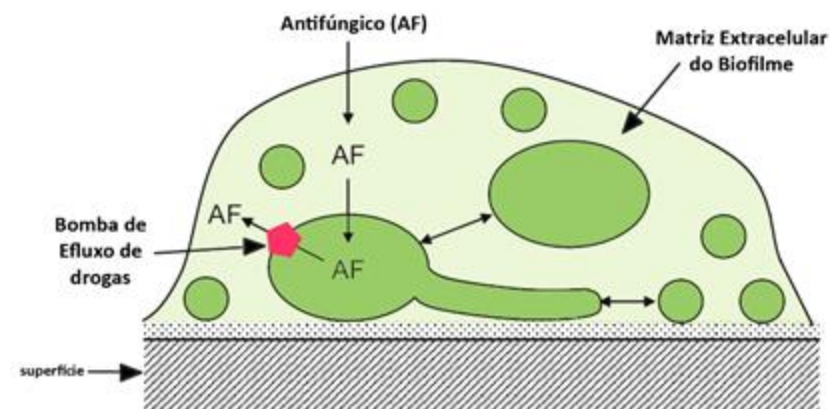
- Infecção primária nas superfícies bióticas (mucosa) e abióticas (ex. cateter)
- Infecção secundária: disseminação para outros órgãos



<http://bacteriality.com/2008/05/26/biofilm/>

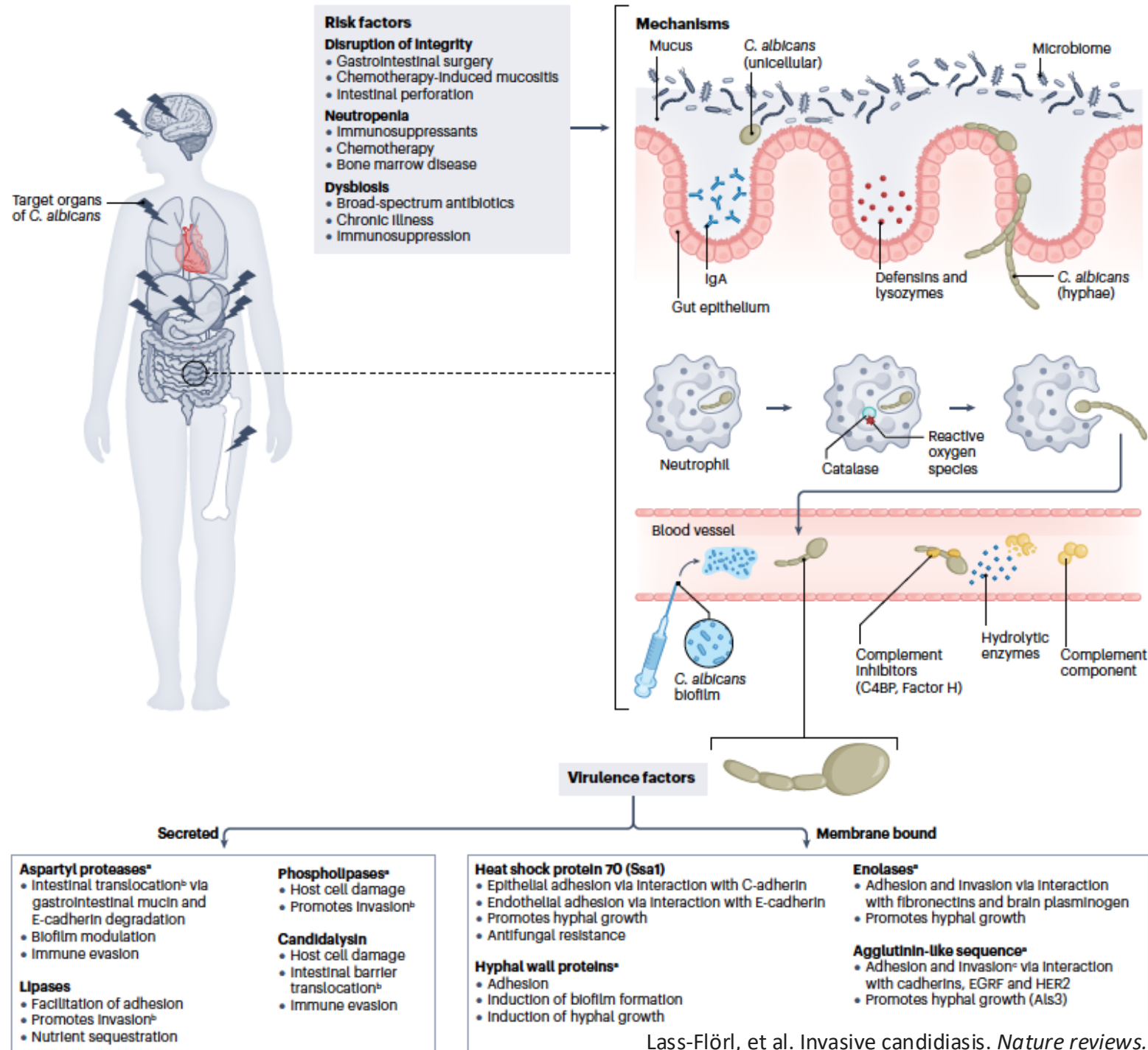
RESISTÊNCIA! Azóis e anfotericina B

- Matriz extracelular
- Bombas de efluxo (CDR / MDR)
- Redução de ergosterol na membrana



MASAKAZU N et al., *Odontology*, 2010

Patogênese



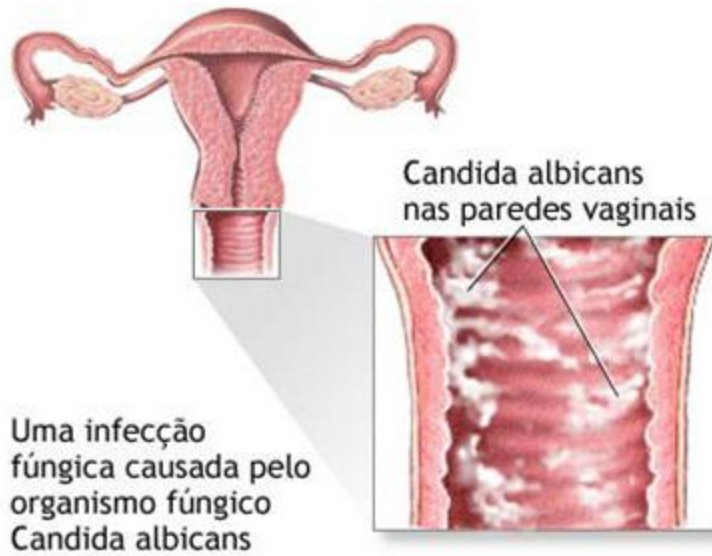
Manifestações clínicas – cutânea/mucocutânea

- **Vulvovaginite/balanite**
- **Candidíase oral**
- **Candidíase intertriginosa**
- **Onicomicose**

Candidíase vulvovaginal / Balanite

lesões pruriginosas com leucorreia e sensação de queimadura.
Comum em mulheres grávidas e diabéticas

♀ CVV



♂ Balanite



Candidíase oral

Formação de placas brancas na mucosa oral e cantos dos lábios (sapinho).
Comum em recém-natos, diabetes, HIV+, uso de próteses dentárias, etc.



Pseudomembranosa

hálito fétido e placas brancas
destacáveis, sensação de ardência e
queimação



Eritematosa

língua avermelhada e queimação



Multifocal crônica Hiperplásica

características das duas citadas



Quelite angular

Candidíase intertriginosa

Lesões eritematosas localizadas nas dobras da pele: axilas, região submamária, interglútea, perianal, espaços interdigitais, etc.
Comum em obesos e crianças que usam fraldas



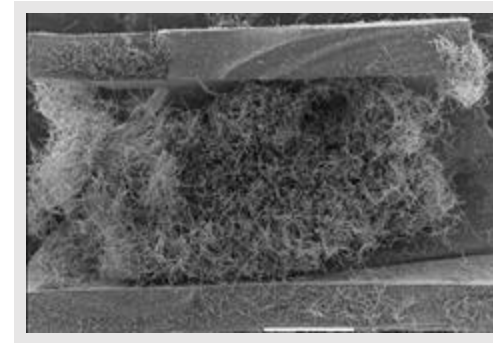
Onicomomicose

Lesões na unha e região periungueal, que se apresenta inflamada (edemaciada e ruborizada)

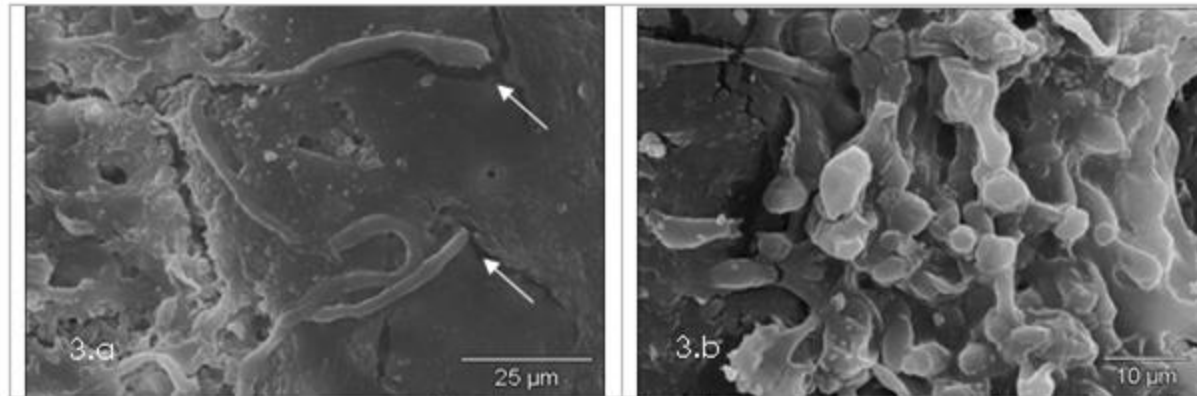


Candidemia – sinal de candidíase disseminada

Fontes de fungo: infecção muco/cutânea e contaminação de dispositivos hospitalar, ex. cateter e sondas



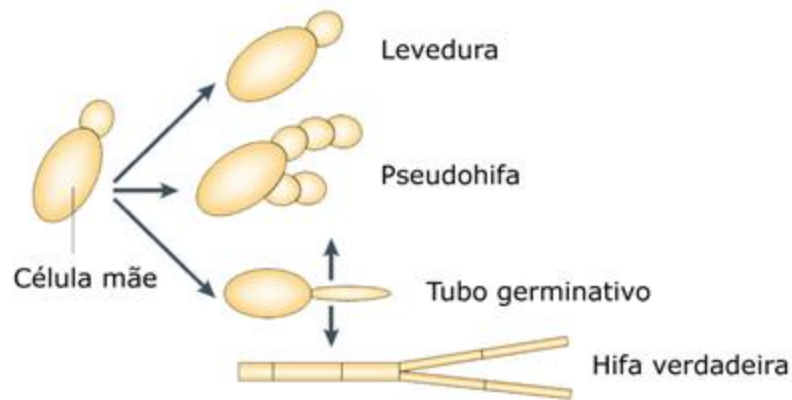
Cateter



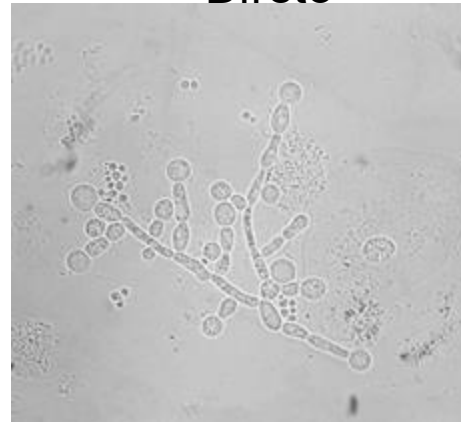
**Prótese
dentária**

Diagnóstico Laboratorial

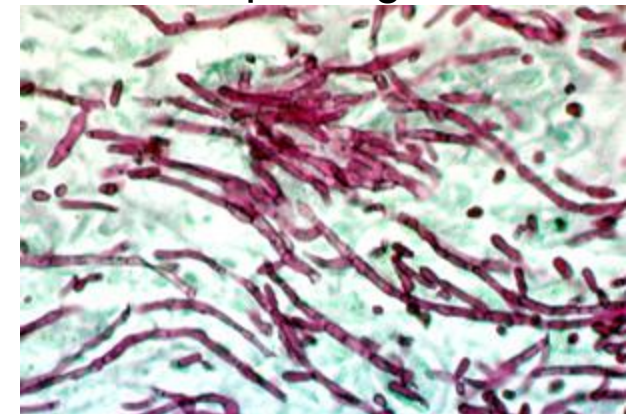
- **Material:** Pele e unha, Urina, Escarro e lavado bronco-alveolar, líquido, fluido pleural e sangue, Biópsia de diferentes órgãos, Cateteres,
- **Exame direto:** KOH 10-20%, coloração de Gram
 - Em caso de invasão tecidual, *Candida albicans* pode formar tubos germinativos que vão gerar formas filamentosas (hifas verdadeiras e pseudohifas).
- **Histopatologia** – colorações de biópsia (HE e PAS)



Direto

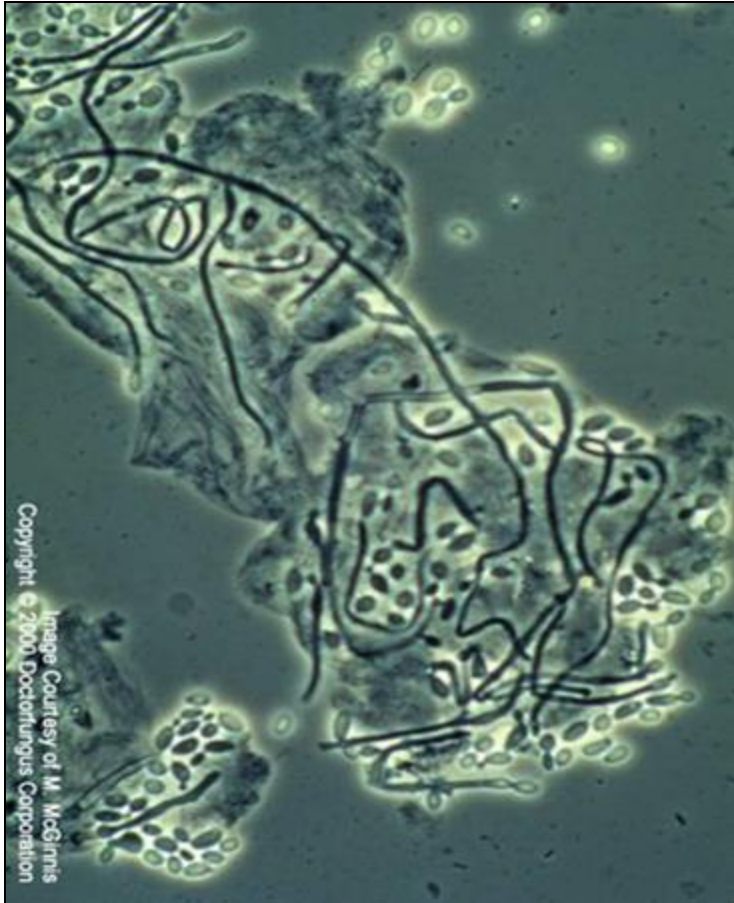


Histopatologia

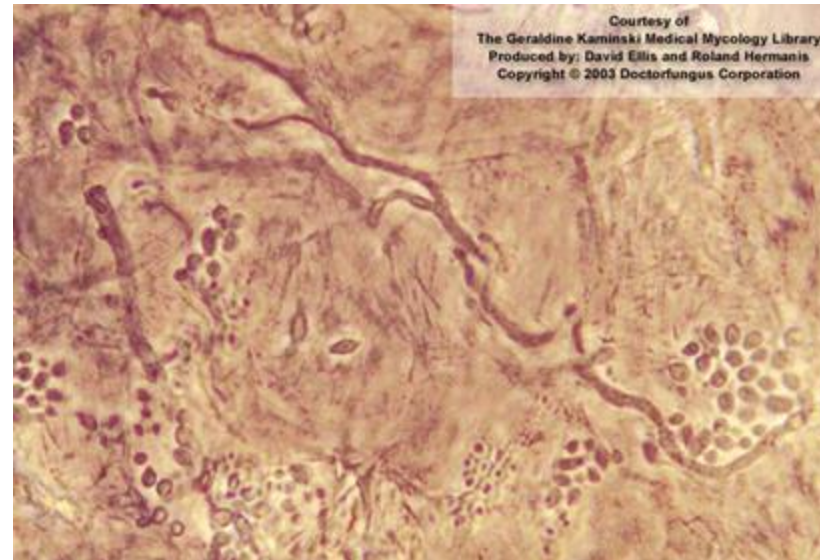


Exame direto

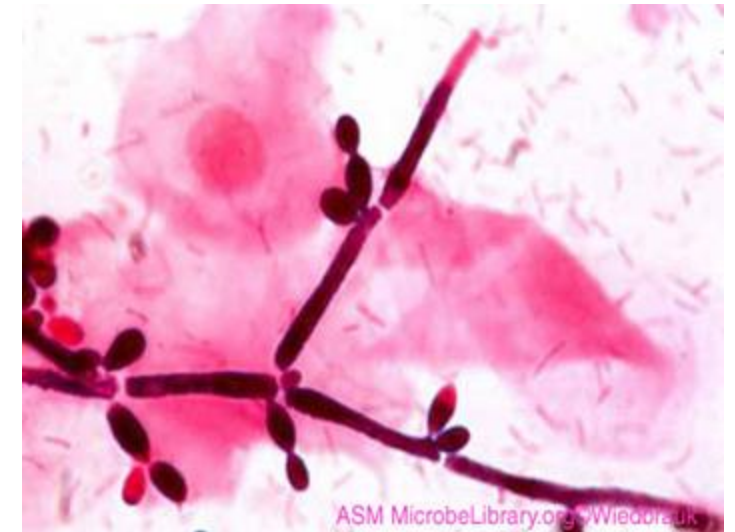
Exame direto: mucosa oral



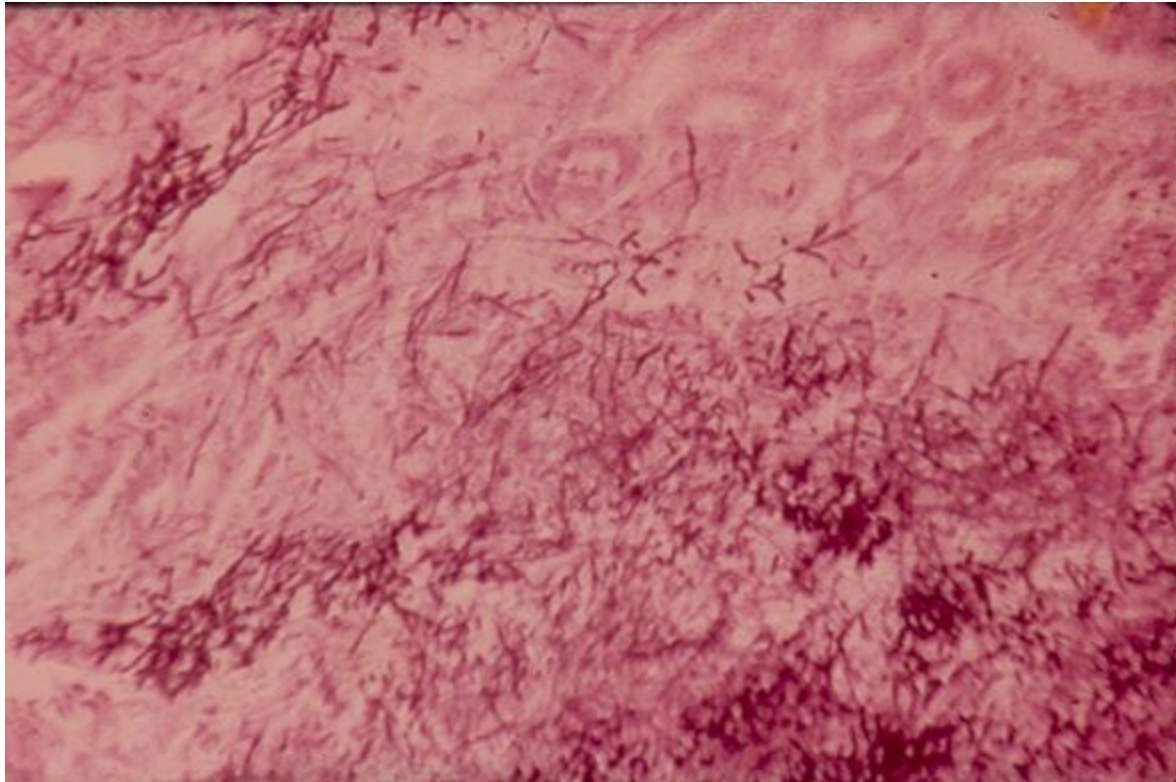
Exame direto: pele



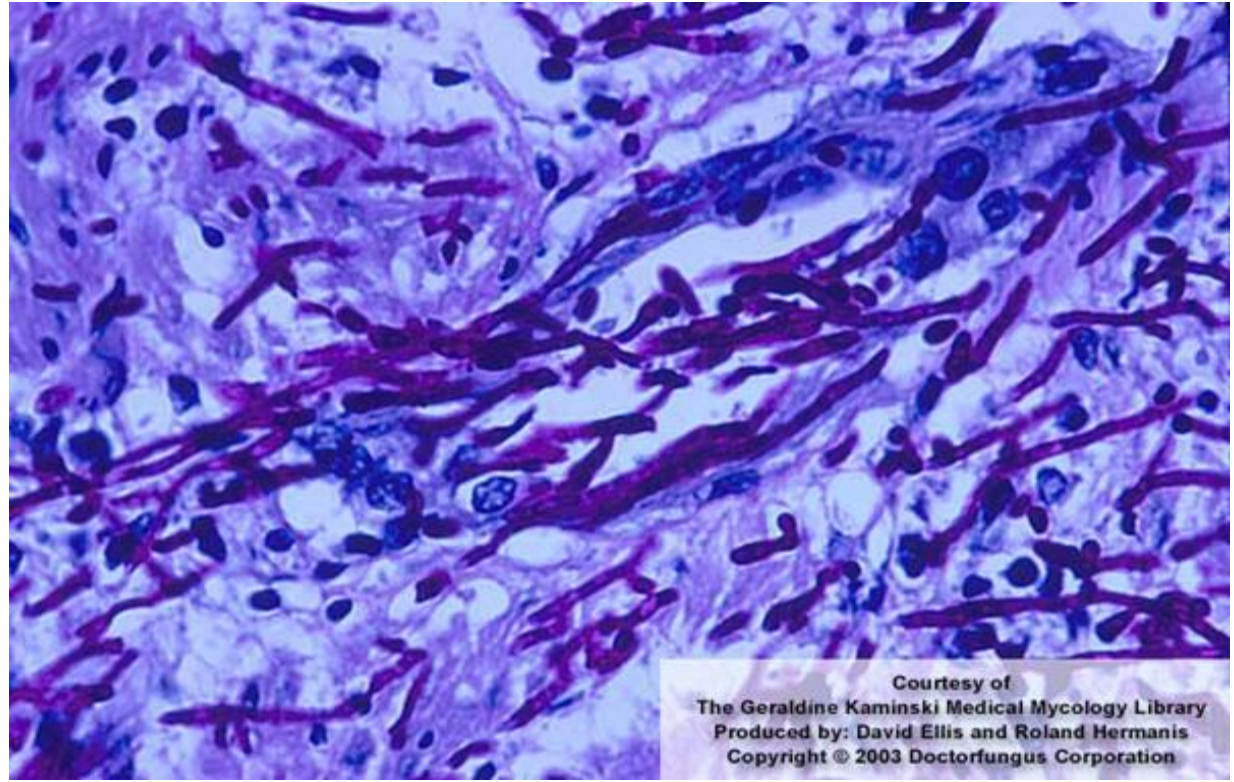
Exame direto: vagina



Histopatológico material de biópsia



Coloração: H&E



Coloração: PAS

Cultura

Ágar Sabouraud dextrose

Aspecto cremoso e opaco

Coloração creme



Courtesy of
The Geraldine Kaminski Medical Mycology Library
Produced by: David Ellis and Roland Hermanis
Copyright © 2003 Doctorfungus Corporation

CHROMagar *Candida*

YEAST

C. tropicalis *C. albicans*

C. parapsilosis

C. glabrata
(*C. krusei*)

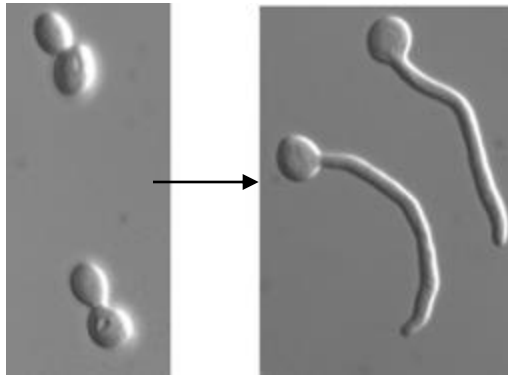
Cultura

- Meios de cultura seletivo e diferencial
- Ex. **Chromagar *Candida***
 - Permite isolamento de mais de uma espécie
 - Identificação presuntiva



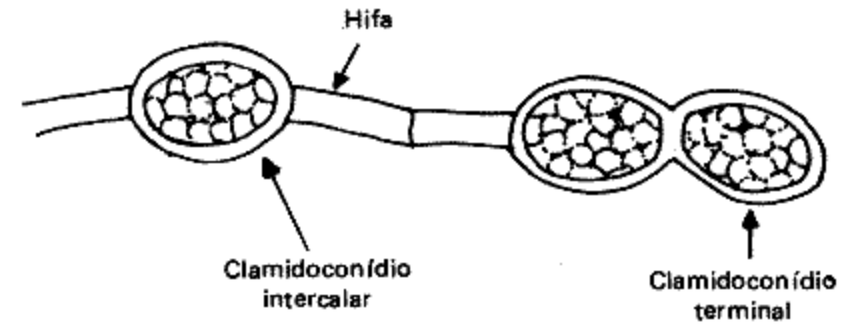
➤ **Testes para identificação das espécies:**

- **Teste do tubo germinativo** – leveduras em SFB por 3 h a 37 °C



Candida albicans

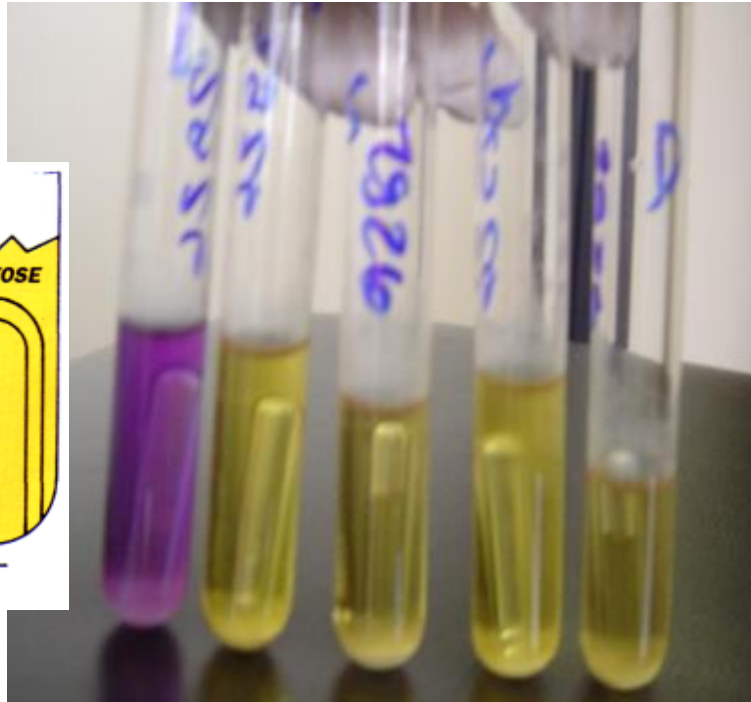
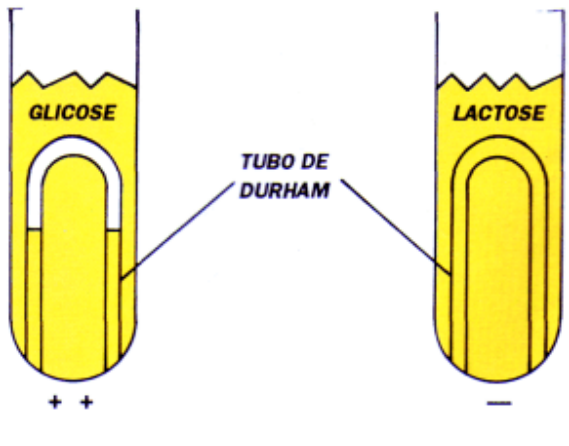
- **Micromorfologia – microcultivo em Lâmina – ágar fubá**



Candida albicans

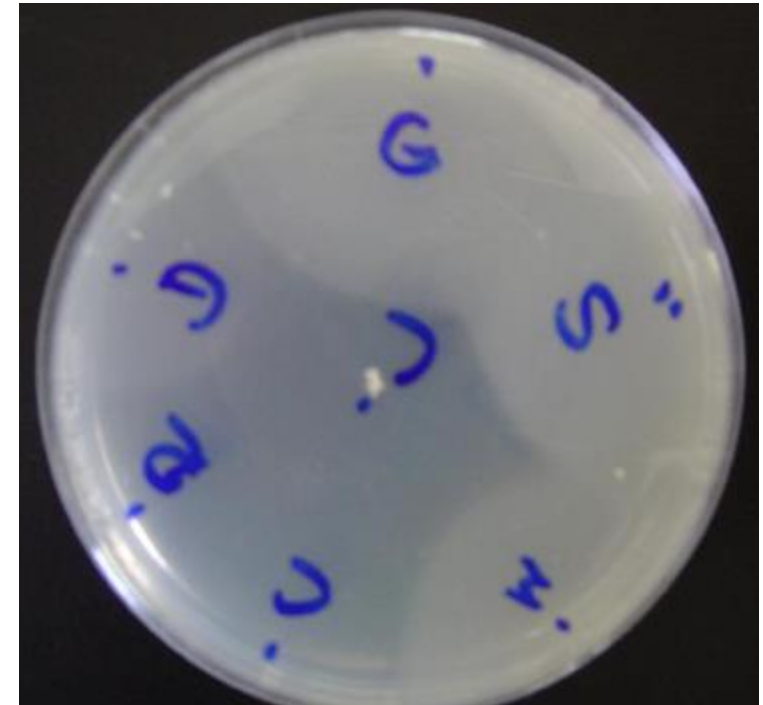
➤ Testes para identificação das espécies: Provas bioquímicas

Zimograma - Fermentação de carboidratos



Açúcar = etanol + CO_2

Auxanograma - Assimilação de fontes de C e N



Identificação das principais leveduras de interesse médico

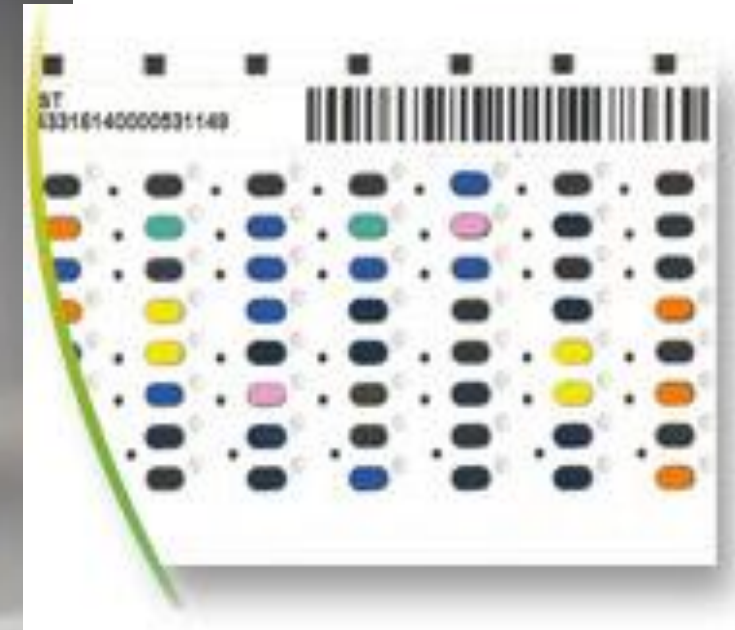
Levedura	Tg	Cultivo em lâmina		Ur	Assimilação									Fermentação					
		Hifa	Ar		Sa	Ma	La	Ce	Tr	Ra	X	I	NO ₃	Gl	Sa	Ma	La	Ra	Tr
<i>C. albicans</i>	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	-	-	+	-	+	-	-	V
<i>C. tropicalis</i>	-	+	-	-	+	+	-	V	+	+	+	-	-	+	V	+	-	-	+
<i>C. parapsilosis</i>	-	+	-	-	+	+	-	V	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	V
<i>C. krusei</i>	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
<i>C.guilliermondii</i>	-	+	-	-	+	+	-	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	V
<i>C. glabrata</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+
<i>C. neoformans</i>	-	-	-	+	+	+	-	V	+	V	+	+	-	-	-	-	-	-	-
<i>Geotrichum</i>	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	V	-	-	-	-	-
<i>Trichosporon</i>	-	+	+	V	+	+	+	+	V	V	+	V	-	-	-	-	-	-	-
<i>Rhodotorula sp</i>	-	-	-	+	+	V	-	V	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Saccharomyces</i>	-	-	-	-	+	+	-	-	V	+	-	-	-	+	+	+	-	+	V

Tg = tubo germinativo, Ar = artrósporo, Ur= urease, Sa = sacarose, Ma=maltose,La = lactose, Ce = celubiose, Tr = trealose, Ra = rafinose, X = xilose, I = inositol,NO₃ = nitrato, Gl = glicose, + = pos, - = neg, V= variável

Métodos automatizados de identificação de leveduras

Exs. Vitek 2 (Biomérieux)

API2HOC AUX System (Biomérieux)



Vitek 2

Outros métodos de diagnóstico de candidíase

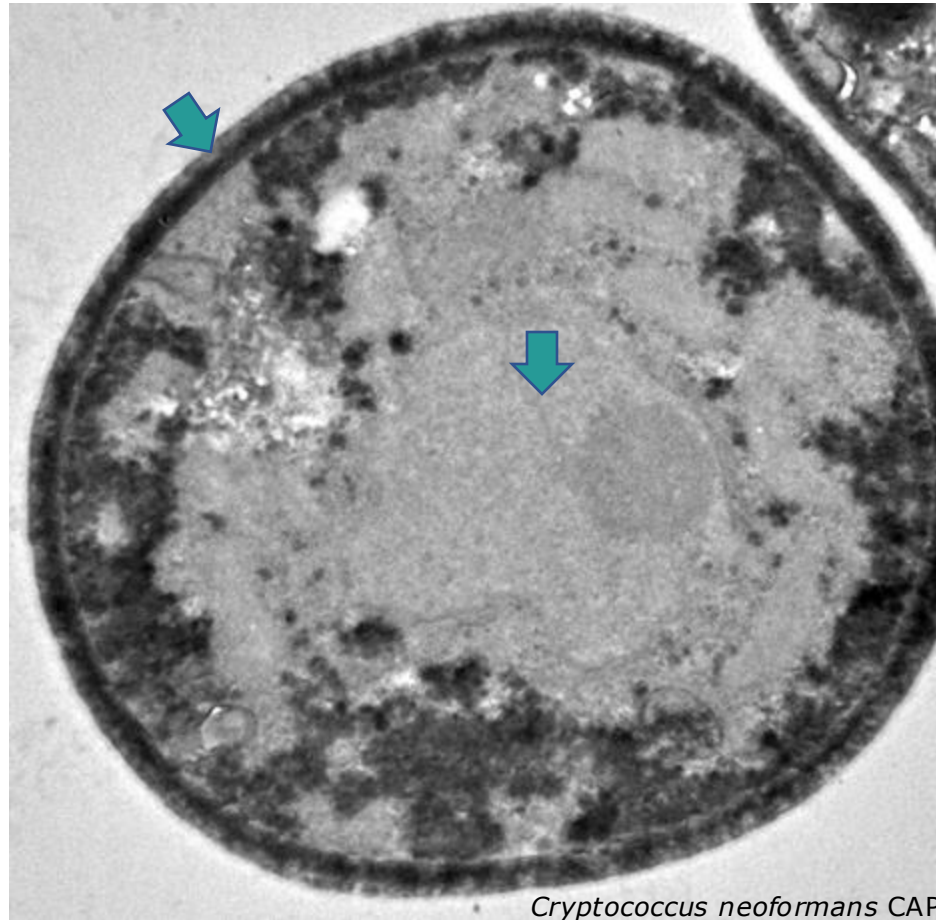
Kit Elisa: beta 1,3 glucana

MALDI-TOF

Métodos moleculares

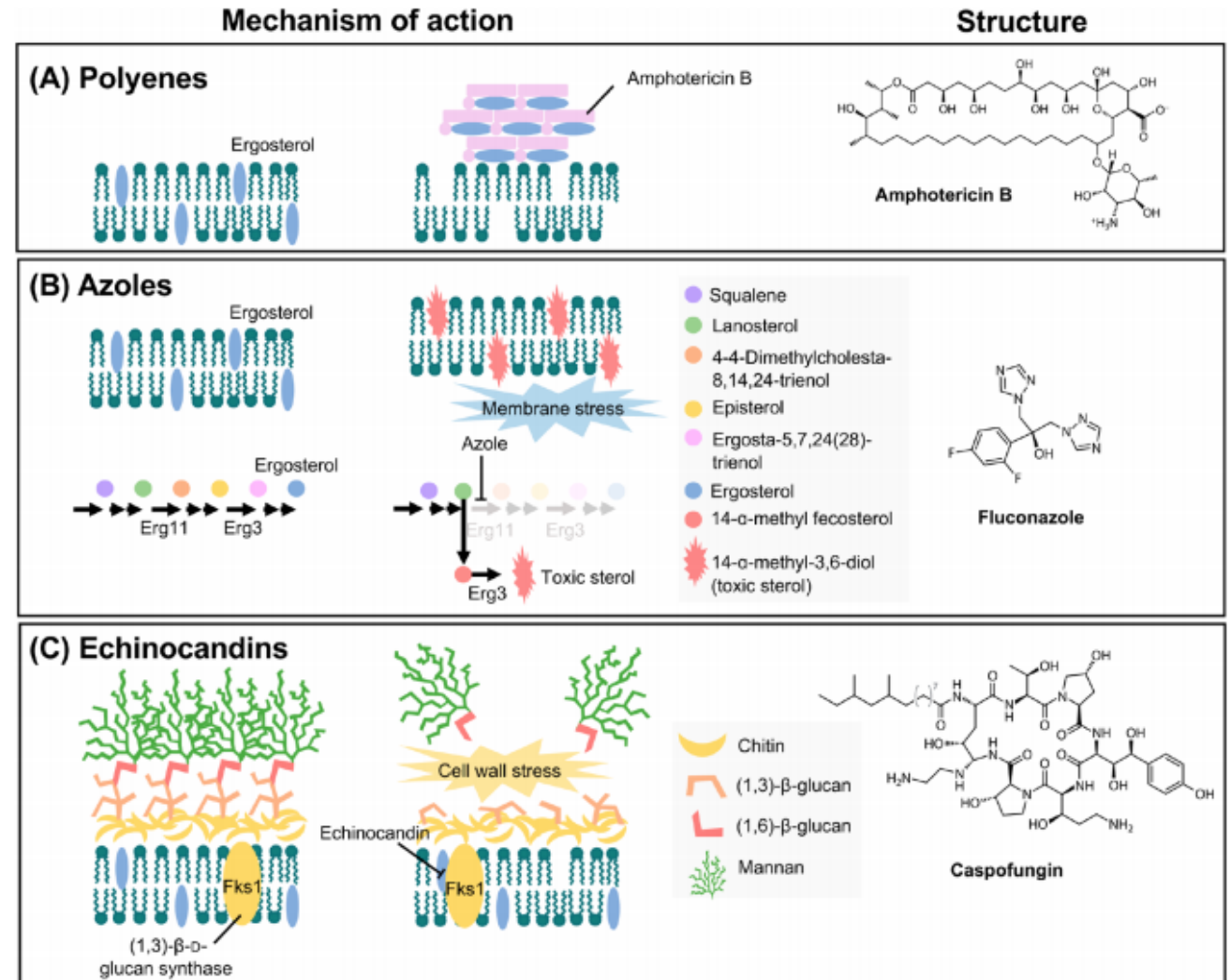
Ambos conseguem discriminar as espécies crípticas

Tratamento da candidíase



Cryptococcus neoformans CAP

Imagem: Ishida, K.





The Brazilian Journal of
INFECTIOUS DISEASES

www.elsevier.com/locate/bjid



Original article

Brazilian guidelines for the management of candidiasis – a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical[☆]

Arnaldo Lopes Colombo^{a,*,1}, Thaís Guimarães^{b,1}, Luis Fernando Aranha Camargo^{a,1},
Rosana Richtmann^{c,1}, Flavio de Queiroz-Telles^{d,1}, Mauro José Costa Salles^{e,1},
Clóvis Arns da Cunha^{f,1}, Maria Aparecida Shikanai Yasuda^{g,1}, Maria Luiza Moretti^{h,1},
Marcio Nucci^{i,1}



Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America

Peter G. Pappas,¹ Carol A. Kauffman,² David R. Andes,³ Cornelius J. Clancy,⁴ Kieren A. Marr,⁵ Luis Ostrosky-Zeichner,⁶ Annette C. Reboli,⁷ Mindy G. Schuster,⁸ Jose A. Vazquez,⁹ Thomas J. Walsh,¹⁰ Theoklis E. Zaoutis,¹¹ and Jack D. Sobel¹²

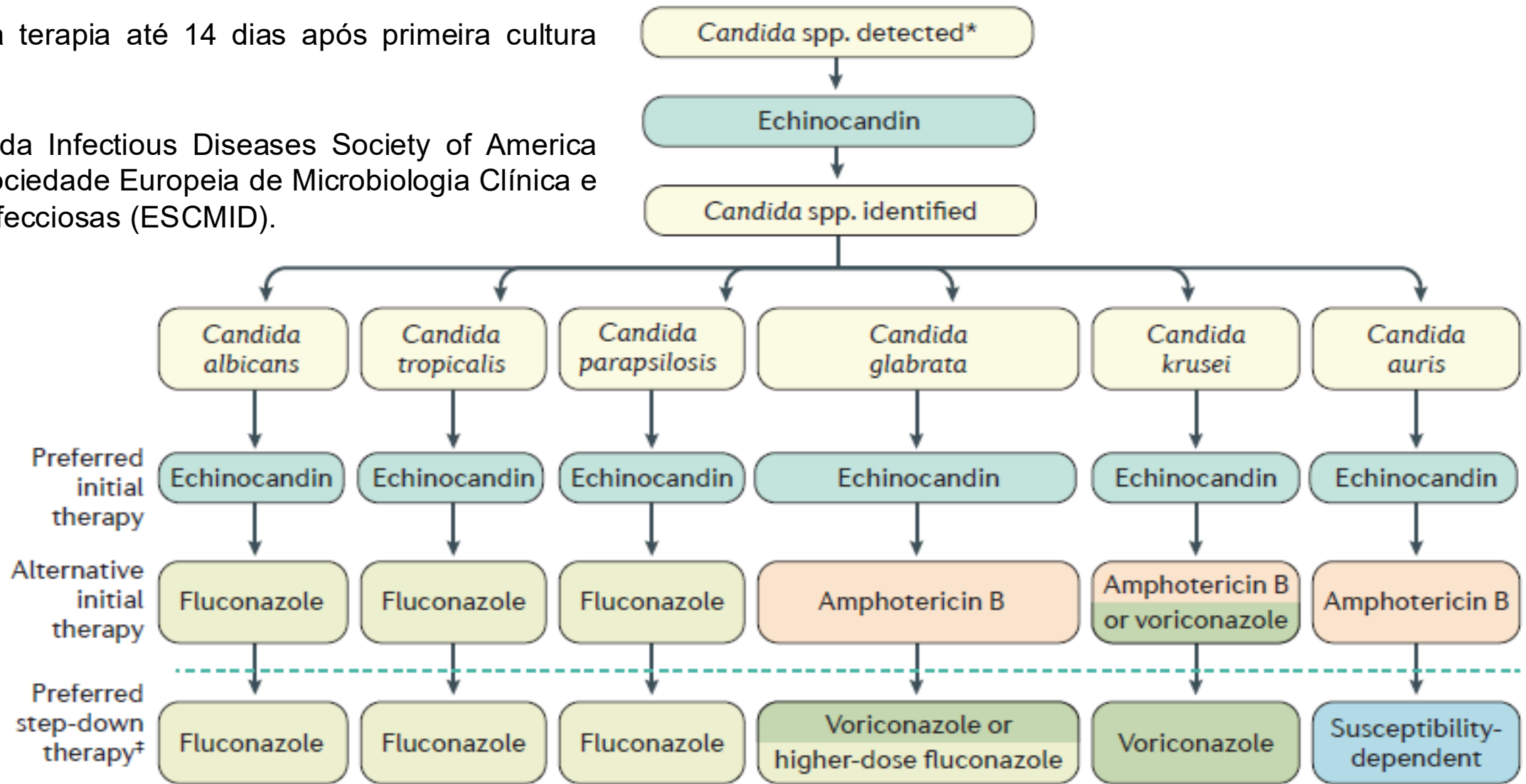
¹University of Alabama at Birmingham; ²Veterans Affairs Ann Arbor Healthcare System and University of Michigan Medical School, Ann Arbor; ³University of Wisconsin, Madison; ⁴University of Pittsburgh, Pennsylvania; ⁵Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; ⁶University of Texas Health Science Center, Houston; ⁷Cooper Medical School of Rowan University, Camden, New Jersey; ⁸University of Pennsylvania, Philadelphia; ⁹Georgia Regents University, Augusta; ¹⁰Weill Cornell Medical Center and Cornell University, New York, New York; ¹¹Children's Hospital of Pennsylvania, Philadelphia; and ¹²Harper University Hospital and Wayne State University, Detroit, Michigan

It is important to realize that guidelines cannot always account for individual variation among patients. They are not intended to supplant physician judgment with respect to particular patients or special clinical situations. IDSA considers adherence to these guidelines to be voluntary, with the ultimate determination regarding their application to be made by the physician in the light of each patient's individual circumstances.

Keywords. candidemia; invasive candidiasis; fungal diagnostics; azoles; echinocandins.

Terapia da candidíase invasiva/candidemia

- ✓ Duração da terapia até 14 dias após primeira cultura negativa.
- ✓ Guidelines da Infectious Diseases Society of America (IDSA) e Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infecciosas (ESCMID).



Estudo Dirigido

- Epidemiologia de *Candida*
- Principais espécies de *Candida* relacionadas às candidíases em humanos
- Quais são as vias de transmissão de espécies de *Candida*
- Quais são os mecanismos de patogênese da candidíase
- Quais as principais formas clínicas da candidíase
- Fatores que predispõe às formas graves da Candidíase
- Principais fatores predisponentes do hospedeiro
- Faça um fluxograma para o diagnóstico laboratorial (micológico) da Candidíase
- O que vocês esperam encontrar no material de biópsia pulmonar corado com Hemotoxilina-eosina de pacientes com suspeita candidíase pulmonar? Descreva as formas fúngicas que podem ser encontradas se o agente etiológico for *Candida albicans* ou espécies de *Candida* não-*albicans*?
- Quais os antifúngicos que podem ser recomendados no tratamento de candidíase mucocotânea e sistêmica? Qual o mecanismo de ação, resistência e limitações no seu uso?



ICR'



• Q • A

IA ANTIFÚNGICA

E-mail: ishidakelly@usp.br