

# MECANISMOS DE RESISTÊNCIA DA *CANDIDA SP WWA* ANTIFÚNGICOS

TITO LÍVIO CASTRO<sup>1</sup>  
HENRIQUE DOUGLAS MELO COUTINHO<sup>2</sup>  
CLEITON CHAVES GEDEON<sup>1</sup>  
JOSÉ MARCOS DOS SANTOS<sup>1</sup>  
WILLMA JOSÉ DE SANTANA<sup>2</sup>  
LUCIANA BARRETO SILVEIRA DE SOUZA<sup>2</sup>

1. Alunos da Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte – Ceará, Brasil.
2. Docentes da Disciplina de Microbiologia da Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte, Av. Tenente Raimundo Rocha S/N, Planalto, 63.180-000, Juazeiro do Norte, CE.

Autor responsável: L.B.S. Souza, E-mail [Lucianabssouza@hotmail.com](mailto:Lucianabssouza@hotmail.com)

## INTRODUÇÃO

Infecções por *Candida* têm sido observadas desde o tempo de Hipócrates que descreveu a doença em pacientes debilitados<sup>14</sup>.

O gênero *Candida* está formado por 163 espécies, e aproximadamente 10 são responsáveis por infecções no homem causadoras de micoses superficiais ou invasivas nos seres humanos. A espécie mais importante é a *C. albicans*<sup>15</sup>.

Os relatos de infecção invasiva por levedura do gênero *Candida* eram escassos, até a metade do século XX.<sup>13</sup> Durante os últimos 20 anos, a incidência de infecções sistêmicas aumentou, drasticamente, principalmente, em pacientes neutropênicos, prematuros e internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI)<sup>11,15,16</sup>. Este quadro dificulta a terapia para tais infecções, devido o número de agentes antifúngicos<sup>11</sup>.

A *Candida* é uma levedura, que possui a forma de micélio e hifa, mantendo na maioria das vezes a morfologia de hifas, exibindo a característica de pseudomicélio em certos ambientes nutricionais.<sup>14</sup>

Estes agentes são cosmopolitas e fazem parte da microbiota normal do homem e animais, colonizando mucosas do trato gastrointestinal (50 a 70%), boca (30 a 50%), vagina (5 a 30%) e pele (4 a 7%)<sup>15</sup>.

Após a introdução dos azóis, que possuem uma bioviabilidade oral e uma baixa incidência de efeitos colaterais, uma nova era no tratamento de infecções de fungos começou. Depois de muito tempo observou-se que o tratamento com azóis estava fracassando. Estudos relataram que um dos motivos para este fracasso ocorreu devido à resistência da *Candida* aos agentes antifúngicos.<sup>11</sup>

Os primeiros relatórios que tratam da resistência à *Candida* aconteceram em pacientes com candidíase mu-

cutânea, tratados com cetoconazol, mas desde que a epidemia de AIDS começou, este problema ganhou grande relevância.<sup>11</sup>

## Fatores de Risco a infecção por *Candida sp*

A transformação da levedura, de comensal a importante agente de infecções, ocorre em ambiente hospitalar e resulta do próprio progresso da medicina: surgimento de grande número de procedimentos invasivos, quebrando barreiras de proteção natural, uso intensivo de antibiótico de amplo espectro e a capacidade de sustentar a vida de pessoas muito debilitadas e susceptíveis a microorganismos oportunistas.<sup>13,15</sup>

A maior parte das candidemias é precedida pelo evento de colonização pela mesma espécie de levedura que é considerada um fator de risco independente para o seu desenvolvimento. Qualquer variável que provoque desequilíbrio da microbiota ou lesão da mucosa gastrointestinal pode ser um agente facilitador de translocação da *Candida sp* até os capilares mesentéricos, levando assim a infecções sistêmicas.<sup>15</sup>

Os antibióticos intravenosos têm sido associados a infecções por *Candida* desde 1945. As bactérias que normalmente habitam a flora intestinal, inibem o crescimento de fungos. Alterando-se a flora bacteriana intestinal com o uso de antibióticos sistêmicos, os fungos têm a possibilidade de crescer e invadir tecidos profundos, vasos sanguíneos e linfáticos, resultando em uma doença disseminada, principalmente nos indivíduos imunocomprometidos.<sup>8, 14,13</sup>

A relação entre cateteres intravenosos e candidemia tem sido abordada por diversos autores. Nessas situações, os pacientes estão em regime de hiperalimentação e mantidos por cateteres intravenosos por longos períodos. Como informa, por exemplo, o estudo no qual 133 pacientes faleceram com fungemia documentada, sendo

24% destes pacientes estiveram em regime de hiperalimentação antes do óbito. Outros autores descreveram que 100% dos pacientes com fungemia tinham cateteres intravenosos.<sup>8,14,15</sup>

A imunossupressão, causada por doença sistêmica, ou induzida por terapia imunossupressiva, é outro fator associado à infecção sistêmica por *Candida*. Na maioria dos casos, estes pacientes imunossuprimidos receberam antibióticos de largo espectro e tiveram cateteres intravenosos, aumentando, assim, o risco de infecção.<sup>8,14</sup>

A Aids é fator de risco para o desenvolvimento de candidíases. Apesar da candidíase mucocutânea ser muito comum nos pacientes portadores de Aids, a disseminada é infreqüente. Este fato pode ser explicado por ser a infecção sistêmica por *Candida* comum em indivíduos com neutropenia, enquanto a candidíase mucocutânea ocorre nas alterações da imunidade mediada por células.<sup>14,11</sup>

O papel dos corticosteróides como fator predisponente de candidíase é incerto devido ao fato destes pacientes freqüentemente terem outros fatores associados. A hidrocortisona parece não interferir na atividade fungicida dos neutrófilos.<sup>14</sup>

Mulheres com vida sexual ativa possuem maior predisposição a infecções vaginais, principalmente por *Candida*, a secreção vaginal anormal e outros sintomas relacionados são manifestações comuns nestas pacientes. Também se têm relatado que mulheres no período da menopausa possuem uma maior chance de obter infecções por *Candida* devido ao aumento do pH vaginal, facilitando assim a colonização desses fungos.<sup>3</sup>

Outros fatores predisponentes menos comuns de candidíase sistêmica são: puerpério, insuficiência hepática, alcoolismo, manipulação geniturinária, procedimentos neurocirúrgicos, megacólon tóxico, aborto induzido, neutropenia, transplante de medula óssea e idiopática.<sup>14,15</sup>

### Métodos de detecção e identificação de *Candida sp*

Os métodos clássicos para detecção e identificação de leveduras do gênero *Candida* e da espécie *Candida albicans* são divididos em métodos para visualização e recuperação fúngica e testes para identificação de leveduras. A visualização do fungo é possível através do uso de técnicas de coloração específicas, nas quais a levedura pode ser identificada por observação microscópica direta. Dentre os corantes usados destacam-se: Gram, Giemsa, prata Gomori, hidróxido de potássio, branco calcoflúor, entre outros. Estes fungos crescem rapidamente em quase todos os meios de cultura, mas o ágar Sabouraud com ciclohexamida em temperatura ambiente e o meio BHI (*Brain Heart Infusion*) a 36 graus são os mais recomendados quando o organismo é clinicamente suspeito. Na ausência dos meios apropriados, o material pode ser diretamente inoculado em frascos com

ágar sangue. Colônias esbranquiçadas aparecem em 24 a 48 horas após a inoculação.<sup>14</sup>

São testes para identificação de leveduras: prova de assimilação de fontes de carbono e nitrogênio, provas de fermentação, teste de tubo germinativo, resistência à ciclohexamida, testes de termotolerância, estudo morfológico em ágar fubã com *Tween 80*, hidrólise da uréia e produção de fenoloxidase. Estes testes resultam num perfil bioquímico-nutricional específico, permitindo a diferenciação entre as espécies de leveduras, especialmente as do gênero *Candida*. Nenhuma das provas de identificação de fungos apresenta sensibilidade e especificidade de 100%; portanto, os métodos tradicionais de visualização e recuperação são recomendados em qualquer laboratório que pretenda identificar espécies de leveduras.<sup>14</sup>

Novos métodos diagnósticos têm sido testados nos últimos anos para a detecção precoce das infecções fúngicas. Dentre eles, citamos: uso de marcadores moleculares para identificação de fungos nos tecidos humanos, a reação da cadeia de polimerase, dosagens séricas de D-arabinitol, beta-D-glucan e do antígeno de *C. albicans*, uso de anticorpos monoclonais radioionizados. Os novos métodos descritos acima abrem novas perspectivas diagnósticas, porém necessitam de maiores estudos.<sup>14</sup>

### Avaliação da sensibilidade da *Candida sp* aos agentes antifúngicos

Apesar do aumento no número de antimicóticos comercialmente disponíveis nos últimos anos, estes ainda encontram-se em desvantagem, quando comparados às drogas antibacterianas. Além disso, a resistência aos antifúngicos, tem representado um grande desafio para a clínica. Frente às dificuldades observadas no tratamento de micoses em alguns grupos de pacientes, recomenda-se, sempre que possível, o isolamento do agente responsável pela infecção e a determinação da concentração inibitória mínima (CIM) e da concentração fungicida mínima (CFM) das drogas passíveis de utilização.<sup>1,3,8</sup>

Visto que ainda não existe um procedimento padrão, mundialmente aceito, para execução de antibiogramas para fungos, pode-se considerar que, métodos padronizados, reprodutíveis e exaustivamente avaliados em laboratórios de referência, devem ser empregados para estudo de antifúngicos.<sup>1</sup>

### Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)

Volumes de 19 ml de ágar YNBG, modificado (1% ágar) foram fundidos e, em seguida, mantidos a 50°C. A cada tubo adicionou-se e 3l de uma das diluições da droga em estudo ou, no caso dos controles, 3l de caldo YNBG ou 3l de formaldeído a 0,5%. Cada meio foi plaqueado e, após solidificação, semeado com 5  $\omega$ L de cada inóculo. As

placas foram colocadas em estufa a 30°C por 24 h, antes da leitura da CIM. Foi considerado CIM, a menor concentração do antifúngico que impediu crescimento visível da levedura.<sup>1,5,9</sup>

### Determinação da Concentração Fungicida Mínima (CFM)

Cada inóculo do teste anterior que não apresentou crescimento e os controles positivos foram subcultivados em placas de ágar Sabouraud dextrose, devidamente identificados. Após 24 horas de incubação a 30°C, as leituras das CFMs foram realizadas com base no crescimento dos controles, sendo considerada CFM, a menor concentração da droga que impediu crescimento visível do subcultivo.<sup>1</sup>

### Principais drogas utilizadas no tratamento para *Candida sp*

Apesar da anfotericina B, ser um dos antifúngicos mais antigos e seu emprego restringir-se quase que exclusivamente a administração sistêmica, ainda hoje, é considerada a droga de referência para o tratamento da maioria das infecções fúngicas.<sup>1</sup>

A anfotericina B atua ligando-se aos esteróis da membrana celular, resultando num extravasamento dos constituintes celulares e morte celular. É uma substância fungistática e fungicida isolada de cepas de *Streptomyces nodosus*. Seu espectro de ação inclui todas as espécies de *Candida*, algumas espécies de *Aspergillus*, *Blastomyces dermatitidis*, entre outros fungos. A droga não é absorvida pelo trato gastrointestinal e deve ser administrada por via intravenosa.<sup>1</sup>

Mesmo sendo a anfotericina B, atualmente, o antifúngico mais eficaz disponível, seu uso é restrito pela sua toxicidade sistêmica e local. A disfunção renal é o mais importante efeito tóxico e ocorre na grande maioria dos pacientes. É usualmente reversível quando cessada a terapia, porém reduções permanentes na filtração glomerular podem permanecer. Os valores do hematócrito, potássio sérico, uréia nitrogenada do sangue, creatinina e dióxido de carbono, bem como análises da urina, devem ser obtidos quinzenalmente. Efeitos colaterais, como: distúrbios gastrintestinais, febre, calafrios, tromboflebite, hepatotoxicidade, neurotoxicidade, reações alérgica e parada cardíaca, podem ocorrer durante a infusão rápida da droga.<sup>1,7</sup>

A nistatina é um fungistático e fungicida isolado de cepas de *Streptomyces noursei*. Seu espectro de ação e mecanismo são semelhantes aos da anfotericina B, porém é altamente tóxica quando usada por via sistêmica ou intravítrea.<sup>14</sup>

A fluorocitosina foi descoberta em 1957 e usada no tratamento da candidemia em 1968. A vantagem da fluorocitosina sobre a anfotericina B é a sua excelente absorção gastrointestinal. Os efeitos colaterais mais comuns são a diarreia, náusea e vômitos. São relatadas também

trombocitopenia, anemia e leucopenia. A penetração vítrea da fluorocitosina após a administração oral é satisfatória. Entretanto, seu maior problema é a alta porcentagem de resistência das cepas de *Candida*. Entre 7 e 47% das cepas de *Candida* isoladas antes do tratamento eram resistentes à droga e a sua resistência geralmente ocorre durante o tratamento. Nos últimos anos, novas séries de compostos imidazoles têm sido estudadas.<sup>14</sup>

Os imidazoles são menos tóxicos que os antibióticos polienos e eficazes contra várias espécies de fungos.<sup>2,7,14</sup> O clotrimazol foi o primeiro imidazole estudado, porém sua capacidade de induzir enzimas microsomais do fígado limitou seu uso sistêmico. O miconazol é um dos dois imidazoles disponíveis para administração sistêmica. É pouco absorvido pelo trato gastrointestinal e deve ser administrado por via intravenosa. A dosagem recomendada para o tratamento das espécies de *Candida* é de 600 a 3600mg/kg ao dia. Este antifúngico apresenta uma concentração inibitória mínima *in vitro* relativamente alta para a maioria das espécies de *Candida*, além de apresentar baixa penetração vítrea quando administrado por via intravenosa. Estes dados explicariam o seu fracasso no tratamento da endoftalmite endógena por *Candida* encontrado na literatura.<sup>14</sup>

O cetoconazol é um imidazole aprovado como antifúngico sistêmico em 1981. Atua inibindo os esteróis da membrana celular, porém difere do miconazol por ser bem absorvido pelo trato gastrointestinal. A dose de 200 a 800mg/kg ao dia é variável de acordo com o tipo de infecção que se pretende tratar. Apresenta uma baixa porcentagem de efeitos tóxicos graves. São relatadas náuseas, vômitos e diarreia. Foram reportados casos de disfunção hepática variando de elevação assintomática das enzimas até necrose hepática fatal. O cetoconazol possui uma excelente ação *in vitro* e *in vivo* contra a maioria das espécies de *Candida*.<sup>7,14</sup>

Acredita-se que, para o tratamento ser eficaz, o antifúngico deva ser administrado por longos períodos. O cetoconazol está indicado nos casos de coriorretinite presumida por *Candida* sem associação com candidemia ou nos pacientes severamente debilitados que não podem receber a anfotericina B intravenosa.<sup>14</sup>

Os triazoles são novos derivados azoles que, além de possuir as mesmas propriedades dos imidazoles, lesam os fosfolípidios da membrana celular, o que confere a eles novas propriedades antifúngicas. O itraconazol é ativo contra uma variedade de fungos, entre eles, as espécies de *Candida*. É bem absorvido por via oral em doses de 50 a 400mg ao dia. Apresenta baixa toxicidade, com relatos de náusea e aumento transitório de enzimas hepáticas.<sup>4,7</sup> O fluconazol apresenta alta eficácia contra espécies de *Candida* e vários outros fungos. Pode ser administrado por via oral na dosagem de 200 a 400mg ao dia ou, menos freqüentemente,

por via intravenosa e apresenta a melhor farmacocinética entre todos os antifúngicos estudados. Sua toxicidade é semelhante à do itraconazol, porém sua atividade *in vivo* ainda permanece controversa devido à baixa penetração na cavidade vítrea dos compostos imidazoles.<sup>7,1</sup>

### Espécies de *Candida* e suas respectivas suscetibilidades aos agentes antifúngicos

Nos últimos anos, vem aumentando o número de infecções invasivas causadas por espécies de *Candida* não *albicans*.<sup>5,10</sup> Este fenômeno está ligado de alguma forma ao uso indiscriminado de antifúngicos, que por um processo de seleção, tornaram alguns fungos menos susceptíveis a determinadas drogas.<sup>2,6,11,12</sup> Em 1963, eram conhecidas apenas cinco espécies de *Candida* como causadoras de doenças em humanos, incluindo *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. albicans var stellatoidea* e *C. guilliermondii*.

As principais espécies de interesse clínico são: *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida guilliermondii* e *Candida lusitanae*. Entretanto, número progressivo de casos de doenças superficiais e invasivas relacionadas e espécies emergentes de *Candida* tem sido descrito, envolvendo isolamentos de *Candida dubliniensis*, *Candida kefyr*, *Candida rugosa*, *Candida famata*, *Candida utilis*, *Candida lipolytica*, *Candida norvegensis*, *Candida inconspicua* entre outras.<sup>15</sup>

*Candida albicans* é, sem dúvida alguma, a espécie mais freqüentemente isolada de infecções superficiais e invasivas em diferentes sítios anatômicos e em casuísticas de todas as partes do mundo. Trata-se de levedura com potencial patogênico bastante conhecido, apresentando como principais fatores de patogenicidade e virulência a capacidade de aderência a diferentes mucosas e epitélios, o dimorfismo com produção de estruturas filamentosas que auxiliam a invasão tissular, a termotolerância significativa, e a produção de enzimas como proteinases e fosfolipases. Esta espécie é naturalmente sensível a todas as drogas antifúngicas de uso sistêmico, mas casos de resistência adquirida a azólicos são conhecidos em pacientes que foram expostos prolongadamente a estes medicamentos. Resistência a anfotericina B é anedótica.<sup>15</sup>

Recentemente, *C. dubliniensis* foi reconhecida como uma nova espécie cujas características morfológicas e bioquímicas são muito semelhantes a *C. albicans*, sendo necessária à utilização de métodos moleculares para diferenciá-las. Esta nova espécie foi descrita inicialmente na Irlanda, onde 17 a 35% dos pacientes com infecção por HIV/AIDS são colonizados ou infectados por este agente em cavidade oral. Em estudo realizado com 548 amostras de leveduras armazenadas no banco de leveduras do Laboratório Especial de Micologia, UNIFESP, verificou-se que 2%

das amostras armazenadas originalmente como *C. albicans* eram na verdade *C. dubliniensis*. Aparentemente, esta espécie emergente é menos patogênica que *C. albicans*, mas tem maior facilidade em desenvolver resistência a azólicos. Atualmente, ainda são raros os casos de doenças sistêmicas relacionadas a esta nova espécie, sendo a maior parte dos casos associados a infecções de mucosa oral.<sup>15</sup>

*Candida tropicalis* possui considerável potencial biológico como agente oportunista quando o hospedeiro encontra-se neutropênico, quando há supressão da flora bacteriana pelo uso de antimicrobianos e danos na mucosa gastrointestinal. *C. tropicalis* tem sido relatada como o segundo ou terceiro agente etiológico mais comum de candidemia em pacientes com neoplasias, sendo sua freqüência maior em leucemias e menor em tumores sólidos. Os isolados clínicos desta espécie são sensíveis a anfotericina B e, na grande maioria das vezes, aos triazólicos. Em países de América Latina, particularmente o Brasil, esta espécie é extremamente freqüente, mesmo entre pacientes não portadores de câncer, constituindo-se na segunda ou terceira principal causa de candidemia nas principais séries publicadas.<sup>11,15</sup>

*Candida glabrata* surge como um importante patógeno hospitalar, constituindo-se na segunda ou terceira espécie mais comum na maioria das séries de candidemia relatada nos EUA e Europa. Isolados clínicos de *C. glabrata* apresentam menor sensibilidade ao fluconazol, sendo que a avaliação de diferentes publicações mostra que cerca de 10% das amostras de *C. glabrata* recuperadas no sangue apresentam-se resistentes ao fluconazol.

Conseqüentemente, um aumento nos índices de colonização, infecção por *C. glabrata* tem sido observado em diferentes grupos de pacientes expostos prolongadamente ao fluconazol. Além dos problemas terapêuticos de infecções por *C. glabrata* associados aos azólicos, Pfaller e cols vêm documentando a menor susceptibilidade de isolados desta espécie em relação a anfotericina B. Em uma análise envolvendo 949 isolados clínicos de *C. glabrata*, observou-se que cerca de 53% das amostras avaliadas apresentaram MICs de anfotericina B maiores que 3g/ml, valores estes considerados muito elevados para terapêutica com doses convencionais deste medicamento.

Na verdade, já havia sido descrito que infecções por *C. glabrata* podem ocorrer em pacientes previamente expostos a anfotericina B. Outro aspecto interessante sobre a epidemiologia deste patógeno é sua maior ocorrência em pacientes idosos. Em estudo, avaliando casuística de candidemia em 17 centros médicos do estado de Iowa, observou-se que *C. glabrata* apresenta maior prevalência em pacientes idosos, sendo que respondeu por 25% de todas as fungemias documentadas em pacientes maiores de 65 anos.<sup>11,15</sup>

*Candida parapsilosis* apresenta-se, desde os anos 80, como um importante patógeno hospitalar de funge-

mias, sendo responsável por 7% a 15% das candidemias na maioria das séries publicadas nos EUA e Europa. Sua ocorrência é ainda maior em crianças e recém-nascidos prematuros internados em unidades de terapia intensiva, onde a prevalência de candidemias por *C. parapsilosis* é de 17 a 50% dos casos. Caracteristicamente, *C. parapsilosis* prolifera-se em soluções contendo glicose, tem grande capacidade de produzir biofilme e freqüentemente coloniza a pele.

Vários estudos estabelecem claramente uma associação entre a utilização de cateter venoso em posição central e maior ocorrência de fungemia por *C. parapsilosis*. Isolados clínicos desta espécie são sensíveis a anfotericina B e aos triazólicos. Em países da América Latina *C. parapsilosis* tem sido reconhecida como a segunda principal causa de infecção invasiva em diferentes casuísticas já publicadas no nosso meio.<sup>15</sup>

*Candida krusei* tem-se mostrado como um patógeno hospitalar ocasional, particularmente, em pacientes portadores de doenças hematológicas malignas e ou submetidos a transplante de medula óssea. Alguns autores relataram aumento da ocorrência de fungemias causadas por *C. krusei* em pacientes neutropênicos expostos prolongadamente a fluconazol. Esta levedura é naturalmente resistente ao fluconazol e talvez isso explique o aumento em pacientes neutropênicos expostos a este antifúngico.<sup>11,15</sup>

*Candida lusitanae* é uma levedura pouco freqüente como agente causador de doença invasiva, mas tem sido relatada como agente de candidemia em pacientes imunocomprometidos. De um total de 86 casos descritos de doença invasiva por esta espécie, 70 foram identificadas em pacientes com câncer. Freqüentemente, isolados clínicos de *C. lusitanae* têm resistência natural à anfotericina B ou desenvolve-se rapidamente, mas são sensíveis a triazólicos.<sup>15</sup>

Infecções invasivas por *Candida guilliermondii* são ainda infrequente, mas esta espécie vem sendo reconhecida por diferentes autores como agente emergente. A maioria dos casos descritos relaciona-se a pacientes com câncer. Em relação a seu tratamento, apesar do número limitado de informações disponíveis na literatura, há relatos de resistência *in vitro* de amostras clínicas a anfotericina B, assim como documentação de má resposta clínica de pacientes tratados com este poliênico. Portanto, há dúvidas sobre a real eficácia de anfotericina B na terapêutica de infecções sistêmicas por *C. guilliermondii*<sup>15</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso difundido e inadequado das drogas antifúngicas tem ocasionado um déficit nos bons resultados dos trata-

mentos contra candidemias. Os principais fatores para o fracasso destas terapias têm sido o aumento da resistência da *Candida sp* aos antifúngicos.

A resistência ocorre por um processo de seleção natural. As infecções por *Candida* mais susceptíveis as drogas estão gradativamente sendo substituídas por infecções causadas por cepas mais resistentes. Dentre as espécies de *Candida* mais susceptíveis estão a *C. albicans*, e entre as menos susceptíveis estão a *C. glabrata* e *C. krusei*.

Os fracassos nos tratamentos estão levando os cientistas a pesquisarem drogas de espectro maior, que por sua vez causam maiores efeitos colaterais para os pacientes.

Os médicos antes de indicarem um tratamento para candidemias devem antes de tudo solicitar métodos para a identificação da espécie de *Candida*, causadora da patogenia, para determina a concentração inibitória mínima (CIM) e da concentração fungicida mínima (CFM) das drogas. Com base nos resultados, escolhe-se a droga mais eficaz e com menor efeito colateral para ser empregada no tratamento.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BATISTA, J. M.; BIRMAN, E. G.; CURY, A. E. Suscetibilidade A Antifúngicos De Cepas De *Candida Albicans* Isoladas De Pacientes Com Estomatite Protética. Rev Odontol Univ São Paulo, v. 13, n. 4, p. 343-348, out/dez. 1999.
2. CIRAK, M.Y.; KALKANCI, A.; KUSTIMUR, S.; Use of molecular methods in identification of *Candida* Species and evaluation of fluconazole resistance. Mem. Inst. Oswaldo Cruz Rio de Janeiro, v.98 n.8 , dez. 2003.
3. COLOMBO, A. L.; GUIMARÃES, T.; Epidemiologia das infecções hematogênicas por *Candida* spp. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. Uberaba, v.36 n.5, set/out. 2003.
4. COLOMBO, A.L.; MATTA, D.; ALMEIDA, L.P.; ROSAS, R.; Fluconazole susceptibility of Brazilian *Candida* isolates assessed by a disk diffusion method. Braz J Infect Dis, Salvador v.6 n.3. jun. 2002.
5. DURÁN MT, et al. Susceptibilidad antifúngica de aislados de *Candida* spp. De hemocultivos en un período de cinco años (1997-2001). Enferm Infecc Microbiol Clin; v 21 n 9 p 488-92. 2003.
6. FRANZ, R.; RUHNKE, M.; MORSCHHA, J.; Molecular aspects of fluconazole resistance development in *Candida albicans*. Mycoses n42, p 453-458. 1999.
7. GAVALDÀ J, et al. Recomendaciones para el tratamiento de la infección fúngica invasiva. Infeccion fúngica invasiva por *Candida* spp. Enferm Infecc Microbiol Clin. V 21, n 9, p 498-508. 2003.
8. GODOY, P.; TIRABOSCHI, I. N.; SEVERO, L. C.; BUSTAMANTE, B.; CALVO, B.; ALMEIDA, L. P.; MATTA, D. A.; COLOMBO, A. L. Species distribution and antifungal susceptibility profile of *Candida* spp. Bloodstream isolates from Latin American hospitals. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, v.98, n.3, abr. 2003.

9. K. FEKETE-FORGA´CS, L. GYU´RE AND B. LENKEY. Changes of virulence factors accompanying the phenomenon of induced fluconazole resistance in *Candida albicans*. *Mycoses* v 43, p 273–279. 2000 Accepted: February 10, 1999.
10. LINARES M.J.; et al. CHROMAgar *Candida* más fluconazol: comparación con técnicas de microdilución. *Enferm Infecc Microbiol Clin*; v 21, n 9, p 493-7. 2003.
11. NUCCI, M.; COLOMBO, A. L.; Emergence of resistant *Candida* in neutropenic patients. *Braz J Infect Dis. Salvador*, v.6 n.3 jun. 2002.
12. PANIZZO, M. M.; PÉREZ, C. Y MANISCALCHI, M. T. Susceptibilidad in vitro a los antifúngicos de *Candida* sp. y serotipos de *Candida albicans* aisladas de pacientes con vaginitis primaria y resurgente. *BSVM* v.20 n.1 Caracas ene. 2000.
13. R.D.R. DE OLIVEIRA, C.M.L. MAFFEI, R. MARTINEZ. Infecção Urinária Hospitalar Por Leveduras Do Gênero *Candida*. Trabalho Realizado No Hospital Das Clínicas Da Faculdade De Medicina De Ribeirão Preto, SP, 2001.
14. SERRACARBASSA, P. D.; DOTTO, P. Endoftalmite por *Candida albicans*. *Arq. Bras. Oftalmol. São Paulo*, v.66 n.5, set/out. 2003.
15. SILVA V.; M CRISTINA DÍAZ J.; NALDY FEBRÉ Y. Red De Diagnóstico En Micología Médica. *Vigilancia De La Resistencia De Leveduras A Antifúngicos*. *Rev. Chil. Infectol. Santiago* v.19 Supl.2 2002.
16. TAPIA, C.; GONZÁLEZ, A. P.; PEREIRA, A. A.; PÉREZ, J.G.; NORIEGA, R. L.; PALAVECINO, E. R. Antifungal susceptibility testing of *Candida albicans* isolates from AIDS patients with oropharyngeal and esophageal candidiasis. Experience with Etest. *Rev Méd Chile*. v.131, n 515-519. 2003.