Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO X

Capítulo 8

VIRULÊNCIA EM *CANDIDA* SPP.: UMA VISÃO INTEGRADA PARA A PRÁTICA CLÍNICA







MARCIO GABRIEL OLIVEIRA BARBOSA[1]
CARLOS EDUARDO AQUINO FURTADO[1]
IAN ACAZ THOMAZ COSTA[1]
VANESSA CORDEIRO DIAS[2]

1. Discente - Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora.
2. Docente - Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia da Universidade Federal de Juiz de Fora.

Palavras-chave: *Candida spp.; Virulência; Biofilme.*

DOI 10.59290/9220023215

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O gênero *Candida* é constituído por leveduras eucariontes, pertencentes ao reino Fungi, classificadas no filo Ascomycota, ordem Saccharomycetales e família Saccharomycetaceae. Morfologicamente, as espécies de *Candida* apresentam células elípticas, redondas ou ovais, com aspecto morfotintorial compatível com organismos gram-positivos (NETO JUNIOR *et al.*, 2024). A morfologia e a citologia de *Candida* são centrais para sua biologia patogênica, uma vez que essas leveduras podem apresentar diferentes formas estruturais, incluindo blastoconídios e pseudo-hifas (NETO JUNIOR *et al*., 2024; CIUREA *et al.*, 2020).

A patogenicidade de *Candida spp.* decorre de características biológicas e ecológicas que conferem a essas leveduras a capacidade de colonizar e, em circunstâncias favoráveis, invadir tecidos e causar doença. Diferentes espécies do gênero apresentam relevância clínica distinta, sendo *Candida* albicans classificada como de criticidade elevada, enquanto *Candida tropicalis* e *Candida parapsilosis* são consideradas de alta relevância clínica (LIMA *et al*., 2023). Entre os principais fatores de virulência, destacam-se a capacidade de adesão e a formação de biofilmes, especialmente em dispositivos médicos, o que contribui para a persistência das infecções e para a dificuldade terapêutica (NETO JUNIOR *et al*., 2024).

Candida spp. apresentam ampla distribuição e diversidade de apresentação clínica, sendo frequentemente encontradas como constituintes da microbiota humana. As espécies do gênero podem ser isoladas de diferentes sítios do corpo humano, incluindo a cavidade oral, a mucosa vaginal, a região perianal e o trato gastrointestinal, onde geralmente mantêm uma relação de equilíbrio com o hospedeiro. Alterações neste equilíbrio podem favorecer a transição do estado comensal para patogênico, culminando em diferentes manifestações clínicas (NETO JUNIOR *et al.*, 2024).

Mudanças na composição de espécies em ambientes clínicos foram relatadas em um estudo realizado por Lima *et al.* (2023), revelando um cenário de infecções causadas por *Candida spp*. não albicans, com destaque para *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*, possivelmente associado ao aumento de internações durante período de pandemia pela Covid-19 e a outros fatores. Em suas formas mais graves, a infecção pode evoluir para manifestações invasivas: *C. albicans* pode desencadear candidemia e candidíase sistêmica (MACEDO *et al.*, 2025), podendo manifestar-se no trato geniturinário e respiratório, além de órgãos como pulmões, fígado e sistema nervoso central (NETO JUNIOR *et al.*, 2024).

A relevância clínica das infecções por *Candida* também se evidencia pela elevada morbimortalidade e pelo desafio terapêutico que representam. Apesar do tratamento, a taxa de mortalidade se mantém próxima de 40%, especialmente em ambientes hospitalares (CHEN *et al*., 2020). Desfechos desfavoráveis foram observados em pacientes que contraíram candidemias, evidenciando o impacto clínico desses eventos no qual foi observada uma taxa de óbito de 55%, reforçando a gravidade e o impacto clínico dessas infecções (NETO JUNIOR *et al*., 2024).

Diante desse cenário, torna-se imperativa uma investigação aprofundada dos fatores de virulência de *Candida spp*. capazes de explicar a persistência das infecções, a emergência de fenótipos resistentes e o elevado impacto clínico. A alta prevalência de resistência dessas espécies microbianas a medicamentos antifúngicos (87%) é um fator alarmante, principalmente

quando combinada com a presença de resistência simultânea a pelo menos três derivados azólicos (47%) (MACEDO *et al*., 2025).

Em face da morbidade, mortalidade e dos custos assistenciais implicados, o objetivo deste trabalho é oferecer um panorama crítico e integrado dos mecanismos de virulência de *Candida spp*., sintetizando evidências moleculares, estruturais, ecológicas e epidemiológicas que possam subsidiar práticas clínicas, medidas de controle e direções para pesquisas futuras.

MÉTODO

O presente estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura, fundamentada em levantamento bibliográfico conduzido em bases de dados nacionais e internacionais de reconhecida relevância científica, incluindo PubMed, *Web of Science*, Elsevier, SciELO e Google Acadêmico. A estratégia de busca baseou-se na utilização de descritores livres, combinados entre si, contemplando os termos "*Candida*", "*Candida albicans*", "*Candida parapsilosis*", "*Candidiasis*", "*Candidemia*" e "*Virulence factors*".

Foram considerados estudos publicados no período de 2020 a 2025, correspondendo aos últimos cinco anos, que abordassem aspectos relacionados aos fatores de virulência de espécies do gênero *Candida* e às infecções humanas associadas a esses microrganismos.

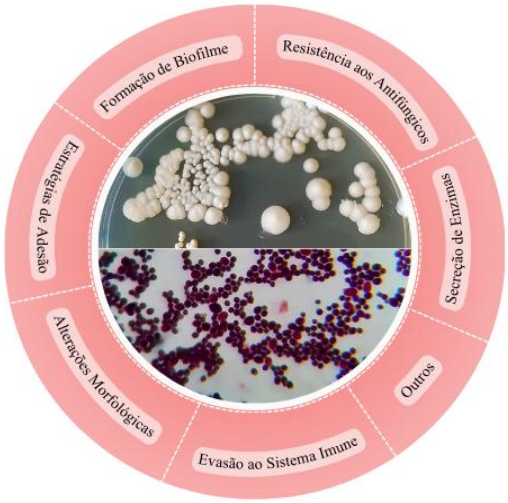
Os critérios de inclusão abrangeram artigos que discutissem diretamente a temática proposta, com acesso ao texto completo em formato aberto. Foram excluídas publicações sem relação direta com o objetivo do estudo ou que não disponibilizassem acesso integral ao conteúdo. Não foram aplicadas restrições quanto ao idioma dos trabalhos selecionados.

Ao final da pesquisa, 24 artigos preencheram os critérios de inclusão e foram selecionados para serem utilizados no desenvolvimento do presente trabalho.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Este capítulo apresenta os resultados relativos aos dados sobre mecanismos e fatores de virulência do gênero Candida, com ênfase em seus potenciais patogênicos e nas implicações para a saúde humana. O objetivo principal foi caracterizar as propriedades de virulência das espécies patogênicas, destacando os mecanismos responsáveis pelo estabelecimento e manutenção da infecção, incluindo adesão, formação de biofilme, resistência aos antifúngicos, secreção de enzimas hidrolíticas, alteração morfológica e estratégias de evasão imunológica e correlacioná-los com as repercussões clínicas no hospedeiro (**Figura 8.1**).

Figura 8.1 Representação da macro e micromorfologia do gênero *Candida*, evidenciada pela coloração de gram, associada aos principais fatores de virulência expressos por suas espécies



A patogenicidade de *Candida* spp. decorre de fatores de virulência que permitem colonização, invasão e evasão imune. Ciurea *et al.* (2020) definem essa virulência como dinâmica,

dependente da interação hospedeiro-ambiente. Nesse contexto, Czechowicz *et al.* (2022) destacam a natureza oportunista do fungo, que transita de comensal a patógeno mediante desequilíbrio imunológico. Tal plasticidade e os mecanismos de sobrevivência fundamentam a relevância clínica dessas infecções. Outro fator bastante estudado é a adesão a superfícies, sendo esta etapa essencial para a colonização. Em *C. albicans*, por exemplo, a adesão se dá devido à ação conjunta de adesinas da família ALS e a proteína Hwp1, que agem na ligação às células epiteliais e como substrato para transglutaminases (CZECHOWICZ *et al.*, 2022). A adesão é ainda mais crítica no contexto de dispositivos biomédicos, como cateteres, em vista da grande capacidade de fixação de espécies como *C. parapsilosis* nessas superfícies, que ampliam o risco de candidemias associadas a esses materiais (MBA & NWEZE 2020).

Outro fator de grande relevância é a produção de enzimas hidrolíticas, sendo estas consideradas mecanismos centrais para a persistência das infecções. Biofilmes maduros apresentam matriz extracelular complexa que obstrui a penetração de antifúngicos e evade a resposta imune do hospedeiro, além de serem altamente prevalentes em isolados clínicos e diretamente relacionados à resistência aos antifúngicos convencionais (CIUREA *et al*., 2020; MENDOZA-REYES *et al.*, 2022). A elevada resiliência dessas estruturas limita inclusive a eficácia de abordagens alternativas (WIJESINGHE *et al*., 2020). Em próteses, a formação de biofilmes multiespécies e o sinergismo entre *Candida* spp. e bactérias intensificam a patogenicidade, reduzindo a ação de antifúngicos, especialmente azólicos, e elevando o risco de complicações sistêmicas (GÓMEZ-GAVIRIA *et al*., 2024; MACEDO & DIAS, 2024). Quanto a produção enzimática, as proteases aspárticas, fosfolipases e hemolisinas contribuem para a invasão tecidual, evasão imune e aquisição de nutrientes essenciais, com expressão variável conforme o estágio da infecção e elevada prevalência em isolados clínicos, ressaltando sua importância na colonização e na gravidade clínica das infecções (CIUREA *et al*., 2020; CZECHOWICZ *et al.*, 2022; MACÍAS-PAZ *et al*., 2023; NETO JUNIOR *et al*., 2024).

Além desses mecanismos, plasticidade morfológica, resistência antifúngica e adaptação metabólica configuram fatores decisivos para a virulência de *Candida*, especialmente em *C. albicans (*CIUREA *et al*., 2020; MOHAMMADI *et al*., 2020; GÓMEZ-GAVIRIA *et al.*, 2024; NETO JUNIOR *et al*., 2024; MACEDO *et al*., 2025). A alteração morfológica (tigmotropismo) amplia a invasividade e a secreção de candidalisina, resultando em dano tecidual e inflamação exacerbada, fenômenos menos expressivos em espécies não-*albicans* (CIUREA *et al*., 2020; GÓMEZ-GAVIRIA *et al*., 2024). Já a resistência a antifúngicos é frequentemente relacionada a mutações genéticas, e está associada a um perfil multidrogas e elevadas taxas de mortalidade, inclusive em espécies não-*albicans* (MACEDO *et al*., 2025). Soma-se a esses aspectos a capacidade de adaptação metabólica frente à imunidade nutricional do hospedeiro e a elevada variabilidade genômica, que favorecem a sobrevivência em ambientes adversos e ampliam os desafios terapêuticos, especialmente no contexto de resistência cruzada entre antifúngicos e biocidas (CIUREA *et al*., 2020; MACEDO *et al*., 2025; MOHAMMADI *et al*., 2020; NETO JUNIOR *et al*., 2024).

Portanto, os fatores de virulência de *Candida spp*. representam um conjunto multifatorial que atua de forma integrada. A adesão inicial, a formação de biofilmes resistentes, a secreção de enzimas hidrolíticas, a transição morfológica, a resistência antifúngica e a adaptação

metabólica funcionam em rede, garantindo a persistência do fungo mesmo em condições hostis. A literatura demonstra que tais fatores não apenas variam entre espécies, mas também entre isolados, o que reforça a necessidade de estratégias terapêuticas individualizadas (CIUREA *et al*., 2020; CZECHOWICZ *et al.*, 2022; GAFFAR *et al.*, 2025; GÓMEZ-GAVIRIA *et al*., 2024; HASSAN *et al.*, 2021; LIMA *et al.*, 2023; MACEDO *et al*., 2024; MACEDO *et al*., 2025; MACEDO & DIAS, 2024; MBA & NWEZE, 2020; NETO JUNIOR *et al*., 2024).

Evasão do sistema imune

A evasão do sistema imunológico é um sofisticado mecanismo empregado por espécies do gênero *Candida* para garantir sua permanência no hospedeiro e a consequente manutenção da infecção. Essa capacidade está ligada à complexidade da interação entre o microrganismo e as barreiras imunológicas do hospedeiro, especialmente as do sistema imune inato (CIUREA *et al*., 2020). Nesse contexto, *Candida spp.* desenvolveu estratégias multifatoriais que incluem tanto a modulação da resposta fagocítica quanto a subversão de vias do sistema complemento, possibilitando a sobrevivência em diferentes nichos.

Um mecanismo que se destaca é a capacidade de *C. albicans* de induzir a lise de macrófagos, causando a liberação das células fúngicas fagocitadas e consequentemente a sua disseminação (CIUREA *et al*., 2020). Esse fenômeno se dá, em parte, pela formação de hifas no interior dos fagócitos, as quais estão diretamente associadas à ruptura do fagossomo (MACÍAS-PAZ *et al*., 2023).

Além da evasão celular, *Candida spp*. adota estratégias bioquímicas para subverter o sistema complemento, componente humoral da imunidade inata. A ativação do complemento pode ser desencadeada pelas vias clássica, alternativa e da lectina, todas convergindo na formação da convertase C3, essencial para a opsonização e lise do patógeno (GAFFAR *et al.*, 2025). No entanto, algumas espécies de Cândida utilizam o mascaramento de componentes imunogênicos da parede celular (β-glucanos), por meio de uma camada externa rica em mananas, a fim de dificultar o reconhecimento pelo sistema complemento, principalmente pela via alternativa (GAFFAR *et al.*, 2025).

A produção de Saps por *C. albicans* é outro importante recurso de evasão. Estas são compartilhadas com variações funcionais entre diferentes espécies do gênero, clivam componentes do sistema complemento, impedindo a ativação adequada da cascata. Adicionalmente, a proteína Pra1 exerce função dual: atua tanto na clivagem de C3 em regiões específicas, produzindo variantes não funcionais como C3aL e C3bL, quanto no recrutamento de reguladores do complemento, como o fator H e o fator I, impedindo sua efetiva opsonização. Esse recrutamento de proteínas reguladoras do complemento também é facilitado por outras proteínas fúngicas, como Gpm1 e Hgt1, sendo esta última associada à membrana celular e responsável pela aquisição de FH e C4BP, bloqueando, respectivamente, as vias alternativa, clássica e da lectina. O papel do metabolismo da glicose na regulação dessas interações foi igualmente evidenciado, sugerindo que ambientes hiperglicêmicos, como os observados em pacientes diabéticos, podem exacerbar a evasão imunológica por meio da indução de tais mecanismos (GAFFAR *et al.*, 2025).

Outro elemento de destaque é a capacidade de *Candida spp*. de recrutar plasminogênio à sua superfície, convertendo-o em plasmina por ação do ativador de plasminogênio do tipo uroquinase. O plasminogênio atua sobre os componentes do complemento, como C3, C3b, C3d e

C5, promovendo a clivagem facilitada por fator I, o que contribui para a inativação da resposta imune (GAFFAR *et al.*, 2025). Tais estratégias de manipulação do complemento não apenas ampliam o potencial de evasão dessas espécies, como contribuem diretamente para sua variabilidade em termos de virulência e adaptação aos diferentes ambientes teciduais do hospedeiro.

Dessa forma, evidencia-se que a evasão imunológica de *Candida spp*. é sustentada por um conjunto de mecanismos altamente especializados, que abrangem desde adaptações morfológicas intracelulares até processos bioquímicos extracelulares, reforçando seu papel como fator crítico de virulência e de sucesso patogênico em condições de imunocomprometimento ou desequilíbrio das defesas do hospedeiro.

Alterações morfológicas

As alterações morfológicas, especialmente em *C. albicans*, compreendem a capacidade de alterar sua forma celular, se alongando (tigmotropismo), sendo essencial para a patogênese. Esse fenômeno, denominado transição morfológica fúngica, está intimamente associado à habilidade adaptativa do microrganismo frente às condições ambientais do hospedeiro, como variações de temperatura, pH, concentração de oxigênio, disponibilidade de nutrientes e presença de soro. Tal habilidade é facilitada por mecanismos de troca fenotípica, os quais regulam a transição reversível e responsiva a estímulos externos (CIUREA *et al.*, 2020; CZECHOWICZ *et al.*, 2022; AHMED *et al*., 2022; GAFFAR *et al.*, 2025).

Do ponto de vista estrutural, a formação de peudo-hifas, que consiste em um tipo de crescimento anisotrópico no qual a célula fúngica se alonga em um eixo polarizado, é amplamente implicada na capacidade de invasão tecidual e evasão do sistema imune (CIUREA *et al.*, 2020; GAFFAR *et al.*, 2025; MACÍAS-PAZ *et al.*, 2023). Essa morfologia alongada permite que *C. albicans* penetre as barreiras epiteliais e se estabeleça nos tecidos hospedeiros, contribuindo para lesões locais e infecções disseminadas (CIUREA *et al.*, 2020; WIJESINGHE *et al*., 2020). A virulência, nesse contexto, decorre não apenas da morfologia adquirida, mas da indução de genes específicos, que codifica a candidalisina, uma toxina com atividade lítica implicada na destruição de células hospedeiras (CZECHOWICZ *et al.,* 2022; MACÍAS-PAZ *et al.*, 2023).

Além de *C. albicans*, outras espécies demonstram comportamento morfogenético semelhante. *C. dubliniensis,* por exemplo, apresenta a capacidade de produzir tubos germinativos e hifas, participando da invasão e da absorção de nutrientes dos tecidos do hospedeiro, especialmente em infecções orais superficiais (GÓMEZ-GAVIRIA *et al.*, 2024; WIJESINGHE *et al*., 2020).

Além disso, estruturas especializadas como clamidósporos também são expressas em condições adversas e associadas à sobrevivência prolongada em ambientes pobres em nutrientes (CIUREA *et al.*, 2020). A compreensão detalhada desses mecanismos morfogenéticos revêla o quão essencial é a adaptação estrutural para a permanência, disseminação e agressividade das espécies de *Candida* em contextos clínicos diversos.

Estratégias de adesão

A adesão às células do hospedeiro constitui o primeiro passo essencial no estabelecimento da infecção por *Candida spp.*, sendo reconhecida como um dos mais relevantes fatores de virulência desses microrganismos. Esse processo envolve uma interação específica entre proteínas fúngicas denominadas adesinas e estruturas do hospedeiro, como integrinas, caderinas e glicanos da superfície celular. A adesão inicial é

mediada pela parede celular do fungo, que atua não apenas como estrutura de ancoragem, mas também como mediadora de sinalizações intercelulares e de reconhecimento com o hospedeiro, sendo o "código glicano" um exemplo dessas interfaces moleculares (CIUREA *et al.*, 2020; CZECHOWICZ *et al.*, 2022; GÓMEZ-GAVIRIA *et al.*, 2024; GÓMEZ-GAVIRIA *et al.*, 2024; GÓMEZ-GAVIRIA *et al.*, 2023; MENDOZA-REYES *et al.*, 2022; WIJESINGHE *et al.*, 2020; MACÍAS-PAZ *et al.*, 2023).

Entre as adesinas mais bem caracterizadas estão as proteínas da família ALS (*agglutinin-like sequence*), especialmente Als1, Als3, e Als9, que promovem a aderência de *C. albicans* a células epiteliais e endoteliais. Outro elemento-chave é a proteína da parede hifal 1 (Hwp1), cuja extremidade N-terminal serve como substrato para transglutaminases epiteliais, promovendo ligação covalente do fungo à célula hospedeira, processo considerado essencial no desenvolvimento da candidíase orofaríngea (CIUREA *et al.*, 2020; GAFFAR *et al.*, 2025; GÓMEZ-GAVIRIA *et al.*, 2024; MACÍAS-PAZ *et al.*, 2023; CZECHOWICZ *et al.*, 2022).

Além de *C. albicans*, outras espécies de *Candida* também expressam adesinas com mecanismos próprios. Em *C. tropicalis*, observou-se uma expressão aumentada de Als3 e de proteínas da família Sapt, como Sapt1, que favorecem sua elevada capacidade de adesão, inclusive a células epiteliais distintas e superfícies inertes, com auxílio de adesinas hidrofóbicas específicas da parede celular (SOUZA *et al.*, 2023; GAFFAR *et al.*, 2025).

Do ponto de vista funcional, a adesão é não apenas determinante para o início da infecção, mas também para o desenvolvimento subsequente de estruturas como os biofilmes, sendo a transição morfológica (formação do tubo germinativo) e a ancoragem celular eventos interdependentes e essenciais à virulência. Assim, o bloqueio ou modulação desse processo tem sido explorado como alvo para novas abordagens terapêuticas, especialmente no contexto da resistência a antifúngicos (CZECHOWICZ *et al.*, 2022; GÓMEZ-GAVIRIA *et al.*, 2024; WIJESINGHE *et al.*, 2020).

Formação de biofilme

A formação de biofilmes por espécies do gênero *Candida* configura-se como um dos principais fatores de virulência associados à sua patogenicidade, conferindo-lhes maior resistência imunológica e farmacológica, bem como favorecendo sua persistência nos hospedeiros humanos. Biofilmes são comunidades microbianas organizadas, aderidas a superfícies bióticas ou abióticas, que se destacam por sua heterogeneidade estrutural e funcional, representando um microambiente singular que proporciona vantagens ecológicas às células ali inseridas (CIUREA *et al.*, 2020; CZECHOWICZ *et al.*, 2022; HASSAN *et al.*, 2021).

A adesão inicial das células de levedura às superfícies é considerada a etapa crítica e determinante para o início da formação do biofilme (CZECHOWICZ *et al.*, 2022; PONDE *et al.*, 2021). Este processo é mediado por diversas adesinas, como as famílias Als, Hwp e Iff/Hyr, cuja atuação coordenada viabiliza a aderência e a morfogênese subsequente das células (PONDE *et al.*, 2021). A morfologia do biofilme varia entre as espécies, como observado em *C. parapsilosis*, cuja estrutura da matriz microbiana difere pela ausência de hifas verdadeiras (GAFFAR *et al.*, 2025) e *C. tropicalis*, cujos biofilmes filamentosos revelam maior complexidade arquitetural (SOUZA *et al.*, 2023).

A formação de biofilmes é progressiva e estruturada em estágios bem definidos: fase inicial, fase intermediária e maturação. A estrutura madura é composta por uma matriz extracelular densa (MEC), rica em componentes como β-

1,3-glucanos e ácidos nucleicos, que atua como uma barreira física e química à penetração de antifúngicos e células imunes, funcionando como "armadilha molecular" que reduz a eficácia terapêutica de medicamentos (MACÍAS-PAZ *et al.*, 2023; PONDE *et al.*, 2021). Além disso, a MEC contribui para a heterogeneidade e resistência do biofilme, dificultando sua erradicação completa mesmo após interrupção do tratamento, cenário no qual células persistentes dormentes podem retomar o crescimento e reconstruir o biofilme (PONDE *et al.*, 2021).

Diversas espécies clinicamente relevantes de *Candida* são capazes de formar biofilmes, com estruturas básicas similares entre si, embora algumas particularidades sejam observadas. Por exemplo, *C. parapsilosis* produz biofilmes com morfologia distinta devido à sua limitação na formação de hifas verdadeiras (GAFFAR *et al.*, 2025). Já *C. dubliniensis*, ao formar biofilmes, adquire uma vantagem ecológica significativa, contribuindo para sua permanência no nicho oral, resistência antifúngica e evasão imunológica, além de atuar como reservatório para disseminação de células infecciosas (GÓMEZ-GAVIRIA *et al.*, 2024).

Outro aspecto crucial é a evasão dos mecanismos de defesa do hospedeiro. Três mecanismos principais são sugeridos para explicar a capacidade dos biofilmes de escapar da depuração imunológica: o silêncio imunológico, que impede o reconhecimento adequado; o desvio imunológico, que canaliza a resposta imune para vias não efetivas; e a resistência imunológica, na qual as estratégias imunológicas eficazes contra células livres não são suficientes para eliminar biofilmes organizados (CIUREA *et al.*, 2020). A atividade fagocítica de neutrófilos é notoriamente comprometida na presença de biofilmes, reduzindo a eficácia da imunidade inata (GAFFAR *et al.*, 2025; PONDE *et al.*, 2021).

A resistência antifúngica associada aos biofilmes é multifatorial e inclui, além da barreira estrutural, a regulação diferencial de genes de resistência e a presença de subpopulações celulares heterorresistentes (HASSAN *et al.*, 2021; PONDE *et al.*, 2021; WIJESINGHE *et al.*, 2020). Genes como *BCR1*, *BRG1*, *EFG1*, *ZAP1* e *HSP90* estão entre os principais reguladores da formação de biofilme em *C. albicans*, influenciando diretamente tanto a formação da MEC quanto os processos de adesão e morfogênese (MENDOZA-REYES *et al.*, 2022; PONDE *et al.*, 2021).

A comunicação celular também exerce papel central na formação e dispersão de biofilmes. O *quorum sensing*, mediado por moléculas como o farnesol e o tirosol, regula a expressão gênica de acordo com a densidade celular e influencia tanto a morfogênese quanto a virulência (SOUZA *et al.*, 2023). A fase de dispersão, última etapa do ciclo de vida do biofilme, é caracterizada pela liberação de células altamente virulentas que podem colonizar novos sítios e contribuir para infecções secundárias (PONDE *et al.*, 2021).

Ademais, os biofilmes mistos, constituídos por diferentes espécies de *Candida* ou até por bactérias, ilustram a complexidade das interações microbianas nesses ambientes, com relações que variam de sinergismo a antagonismo. Interações interespécies, como a observada entre *C. albicans* e *Streptococcus mutans*, revelam parcerias adaptativas que influenciam diretamente o microbioma oral e a evolução das infecções (CIUREA *et al.*, 2020; PONDE *et al.*, 2021).

Assim, a formação de biofilmes deve ser compreendida como uma manifestação coordenada e adaptativa da virulência fúngica, com implicações diretas no prognóstico e manejo das infecções por *Candida* (CIUREA *et al.*, 2020; CZECHOWICZ *et al.*, 2022; HASSAN

et al., 2021; MACÍAS-PAZ *et al.*, 2023; MENDOZA-REYES *et al.*, 2022; MOHAMMADI *et al.*, 2020; PONDE *et al.*, 2021; SHANTAL *et al.*, 2022; SOUZA *et al.*, 2023; WIJESINGHE *et al.*, 2020).

Resistência aos antifúngicos

A resistência antifúngica tem se consolidado como um dos principais entraves terapêuticos no manejo das infecções por *Candida spp.*, figurando como um relevante fator de virulência que contribui para a persistência, disseminação e dificuldade de erradicação dessas infecções em distintos contextos clínicos. Tal resistência manifesta-se por meio de mecanismos moleculares e adaptativos que comprometem a eficácia dos antifúngicos disponíveis, especialmente em infecções sistêmicas de difícil controle (GAFFAR *et al.*, 2025; HASSAN *et al.*, 2021; SHANTAL *et al*., 2022; WIJESINGHE *et al.*, 2020). NETO JÚNIOR *et al.* (2024) destacam que a emergência de perfis resistentes em espécies não-albicans, que representaram 63,2% dos isolados no estudo, contra 36,8% de *C. albicans*, tem agravado o cenário clínico, refletido em elevada mortalidade hospitalar (55,6%).

Mutações nos genes que codificam a enzima 1,3-β-glucano sintase, responsáveis pela resistência às equinocandinas, reduzem a afinidade do fármaco ao seu alvo, enquanto a deficiência do DNA mitocondrial em certas cepas promove a regulação positiva de genes de resistência, fortalecendo ainda mais a evasão ao tratamento antifúngico (GAFFAR *et al.*, 2025; HASSAN *et al.*, 2021). A síntese compensatória de quitina, observada em resposta à presença de equinocandinas, também desempenha papel relevante na manutenção da integridade da parede celular e na resistência fúngica (HASSAN *et al.*, 2021). Um outro mecanismo molecular de resistência também foi apresentado no estudo de Macedo *et al.* (2025), que apontaram a presença de bombas de efluxo ativas como um dos principais fatores que explicam a persistência de isolados clínicos frente tanto a antifúngicos quanto a biocidas.

Assim, a resistência aos antifúngicos configura-se não apenas como um fator de virulência isolado, mas como um componente multifatorial e dinâmico do patógeno, influenciado por pressões seletivas do ambiente terapêutico e pela interação com o sistema imune do hospedeiro (GAFFAR *et al.*, 2025; GÓMEZ-GAVIRIA *et al.*, 2024; HASSAN *et al.*, 2021; LIMA *et al*., 2023; MACEDO *et al*., 2024; MACEDO *et al*., 2025; MACEDO & DIAS, 2024; MACÍAS-PAZ *et al.*, 2023; NETO JUNIOR *et al.*, 2024; SHANTAL *et al.*, 2022; WIJESINGHE *et al*., 2020).

Secreção de enzimas hidrolíticas

As enzimas hidrolíticas constituem um importante fator de virulência em espécies de Cândida, desempenhando funções essenciais tanto na aquisição de nutrientes quanto nos mecanismos de patogenicidade. Dentre estas, as aspartil proteases secretadas (Saps) destacam-se como o grupo mais extensivamente caracterizado na literatura científica (CZECHOWICZ *et al.*, 2022; MENDONZA-REYES *et al.,* 2022).

As Saps exercem papel fundamental na patogênese ao facilitarem a invasão das células hospedeiras e neutralizarem o sistema imunológico mediante a degradação de proteínas cruciais, incluindo cadeias pesadas de IgG, proteína C3, colágeno e fibronectina (CIUREA *et al.*, 2020). Em *C. albicans*, estas enzimas são codificadas por uma família gênica (SAP1 a SAP10), apresentando expressão diferencial em distintas fases da infecção. Evidências demonstram que Sap 1 e 2 apresentam maior expressão durante a candidíase vaginal, enquanto Sap 4-6 são secretadas após o processo de fagocitose de

células de *Candida* dentro de macrófagos (CIUREA *et al.*, 2020; MACÍAS-PAZ *et al.*, 2023).

As fosfolipases constituem outro grupo enzimático de relevância significante, estando presente em até 61,42% de isolados de *C. albicans* (MOHAMMADI *et al.*, 2020), atuando na hidrólise dos fosfolipídios das membranas celulares e, consequentemente, contribuindo para a lise celular e penetração tecidual. Classificam-se em quatro classes distintas (A, B, C e D), sendo que a maioria das cepas de *Candida* spp. apresenta capacidade de síntese de múltiplas classes (CZECHOWICZ *et al.*, 2022; MACÍAS-PAZ *et al.*, 2023).

As hemolisinas apresentam função crucial na virulência ao facilitarem a aquisição de ferro, elemento fundamental para o metabolismo, crescimento e persistência do patógeno (GAFFAR *et al.*, 2025; MACÍAS-PAZ *et al.*, 2023). *C. albicans* secreta candidalisina, uma toxina peptídica constituída por 31 aminoácidos, que compromete a integridade das células epiteliais e modula a capacidade imunoestimulatória das hifas (CIUREA *et al.*, 2020).

Observa-se heterogeneidade na espécie *C. parapsilosis* que manifesta atividade reduzida de Sap comparativamente a *C. albicans* (CIUREA *et al.*, 2020). Por sua vez, *C. metapsilosis* possui prevalência tanto de fosfolipases quanto de proteinases, não obstante sua caracterização como espécie menos virulenta do complexo. Considerando seu frequente isolamento em superfícies abióticas, postula-se que estas enzimas possam facilitar sua sobrevivência e adaptação a diferentes nichos ecológicos (GÓMEZ-GAVIRIA *et al.*, 2024).

A expressão deste arsenal enzimático contribui significativamente para a patogenicidade fúngica mediante modulação das respostas imunes do hospedeiro, particularmente através de sua interferência nas proteínas do sistema complemento (GAFFAR *et al.*, 2025; SHANTAL *et al.*, 2022). Embora os mecanismos de expressão de proteases apresentem variabilidade entre os patógenos, esta capacidade constitui elemento fundamental em seu potencial de evasão dos mecanismos efetores do hospedeiro (SHANTAL *et al.*, 2022).

Outros: tolerância aos agentes biocidas

A tolerância de *Candida spp.* frente a agentes biocidas (antissépticos e desinfetantes) tem sido cada vez mais discutida em razão do seu impacto clínico e da dificuldade de controle das infecções fúngicas. Corbu *et al.* (2024) destacam que, mesmo diante da exposição a soluções alternativas como nanopartículas de prata, as cepas apresentaram perfis variáveis de resistência, evidenciando que a resposta aos biocidas não é uniforme entre as espécies. Essa heterogeneidade pode estar associada a fatores genotípicos e fenotípicos (CHEN *et al.*, 2021), à produção e presença de biofilme (AL-DABBAGH *et al.*, 2023) e mecanismos moleculares como expressão de bombas de efluxo (MACEDO *et al.*, 2023).

A atuação da clorexidina, um dos biocidas mais utilizados em protocolos clínicos, também tem sido alvo de investigação. Al-Dabbagh *et al.* (2023), que relataram crescimento residual superior a 40% em condições de exposição a agentes biocidas, atribuindo essa tolerância à elevada produção de biofilme e à capacidade de modificar a composição da parede celular. Em contrapartida, Chen *et al.* (2021) mostraram que determinadas linhagens suscetíveis apresentaram redução de mais de 80% da biomassa em contato com o mesmo agente, o que reforça a ideia de que a resposta aos biocidas depende da combinação entre fatores intrínsecos da cepa e condições ambientais. Contribuindo para essa análise, Macedo *et al.* (2025) destacaram que o uso indiscriminado de biocidas e antifúngicos

pode favorecer a seleção de cepas com maior tolerância.

Outro ponto relevante refere-se ao uso de peróxido de hidrogênio como agente antimicrobiano. Al-Dabbagh *et al.* (2023) verificaram que, embora o peróxido tenha efeito imediato sobre a viabilidade celular, a recuperação das leveduras foi observada após 24 horas, indicando que a ação oxidativa não é suficiente para a erradicação total da população fúngica.

Além dos compostos clássicos, diferentes estudos têm explorado alternativas, como os óleos essenciais. Corbu *et al*. (2024) relataram que formulações contendo extratos vegetais reduziram em até 70% a formação de biofilme em *C. albicans*, mas sem alcançar a erradicação completa. Esse resultado é consistente com a análise de Chen *et al.* (2021), que observaram que mesmo após a exposição a compostos de origem natural as células persistentes mantiveram atividade metabólica detectável.

A variabilidade interespécies exerce papel determinante na tolerância aos biocidas. Enquanto *C. albicans* demonstra relativa susceptibilidade inicial a compostos como clorexidina e óleos essenciais, espécies como *C. tropicalis* e *C. parapsilosis* apresentaram sobrevivência superior a 50% após exposição (AL-DABBAGH *et al.*, 2023).

Outro aspecto relevante refere-se à relação entre biocidas e a formação de biofilmes mistos. Chen *et al.* (2021) demonstraram que quando *C. albicans* foi cultivada em associação com bactérias a tolerância aos agentes químicos aumentou significativamente, resultado atribuído à modificação da matriz extracelular e ao compartilhamento de fatores de proteção entre as espécies microbianas. Esse efeito sinérgico foi corroborado por Al-Dabbagh *et al.* (2023), que observaram maior persistência celular em biofilmes polimicrobianos quando comparados a biofilmes de *Candida* em monocultura.

A introdução de nanomateriais como estratégia biocida tem despertado interesse, mas também revela limitações. Corbu *et al*. (2024) demonstraram que nanopartículas de prata promoveram inibição de até 60% do crescimento em algumas cepas, embora em outras a redução não tenha ultrapassado 25%. Essa disparidade reforça o papel da variabilidade genética e da plasticidade adaptativa, fatores também ressaltados por Chen *et al.* (2021). Além disso, os autores alertaram que a exposição repetida a concentrações subinibitórias de nanopartículas pode selecionar cepas com maior resistência, fenômeno semelhante ao já descrito com antifúngicos convencionais.

CONCLUSÃO

A patogenicidade de *Candida* spp. resulta da interação sinérgica entre fatores moleculares, estruturais e ecológicos, que atuam de forma coordenada para assegurar adaptação, persistência e evasão em ambientes hostis. A adesão inicial e a formação de biofilmes emergem como eixos centrais da virulência, potencializando a resistência ao sistema imune, a antifúngicos e a biocidas, em associação à secreção de enzimas hidrolíticas e adaptação metabólica. Essa rede integrada de virulência está intimamente ligada à resistência antifúngica e representa um desafio crescente ao controle clínico e hospitalar. Assim, a compreensão desse sistema complexo é essencial para subsidiar estratégias diagnósticas mais precisas, medidas eficazes de controle de infecções e políticas de vigilância epidemiológica e uso racional de antifúngicos em saúde pública.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMED, S.C. *et al*. COVID-19-associated candidiasis: possible patho-mechanism, predisposing factors, and prevention strategies. Current Microbiology**,** v. 79, p. 127, 2022. doi: 10.1007/s00284-022-02824-6.

AL-DABBAGH, A.H.A *et al*. Detection of virulence factors from Candida spp. isolated from oral and vaginal candidiasis in Iraqi patients. Archives of Razi Institute, v. 78, p. 465, 2023. doi: 10.22092/ARI.2022.359464.2420.

CHEN, H. *et al.* The regulation of hyphae growth in Candida albicans. Virulence, v. 11, p. 337, 2020. doi: 10.1080/21505594.2020.1748930.

CHEN, J. *et al*. Molecular epidemiology, antifungal susceptibility, and virulence evaluation of Candida isolates causing invasive infection in a tertiary care teaching hospital. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, v. 11, 2021. doi: 10.3389/fcimb.2021.721439.

CIUREA, C.N. *et al.* Candida and candidiasis-opportunism versus pathogenicity: a review of the virulence traits. Microorganisms. Microorganisms, v. 8, 2020. doi: 10.3390/microorganisms8060857.

CORBU, V.M. *et al***.** Phenotypic and genotypic characterization of resistance and virulence markers in Candida spp. isolated from community-acquired infections in Bucharest, and the impact of AgNPs on the highly resistant isolates. Journal of Fungi, v. 10, p. 563, 2024. doi: 10.3390/jof10080563.

CZECHOWICZ, P. *et al*. Virulence factors of Candida spp. and host immune response important in the pathogenesis of vulvovaginal candidiasis. International Journal of Molecular Sciences, v. 23, n. 11, 2022. doi: 10.3390/ijms23115895.

GAFFAR, N.R. *et al*. Candidiasis: insights into virulence factors, complement evasion and antifungal drug resistance. Microorganisms, v. 13, 2025. doi: 10.3390/microorganisms13020272.

GÓMEZ-GAVIRIA, M. *et al.* Candida haemulonii complex and Candida auris: biology, virulence factors, immune response, and multidrug resistance. Infection and Drug Resistance, v. 16, p. 1455, 2023. doi: 10.2147/IDR.S402754.

GÓMEZ-GAVIRIA, M. *et al.* Exploring the biology, virulence, and general aspects of Candida dubliniensis. Infection and Drug Resistance, v. 17, p. 5755, 2024. doi: 10.2147/IDR.S497862.

GÓMEZ-GAVIRIA M. *et al.* The emerging pathogen Candida metapsilosis: biological aspects, virulence factors, diagnosis, and treatment. Infection and Drug Resistance, v. 17, p. 171, 2024. doi: 10.2147/IDR.S448213.

HASSAN, Y. *et al*. Candida glabrata: pathogenicity and resistance mechanisms for adaptation and survival. Journal of Fungi, v. 7, 2021. doi: 10.3390/jof7080667.

LIMA Y.P. *et al.* Epidemiologia das infecções por Candida spp. em pacientes comunitários e hospitalizados em Juiz de Fora-MG. São Paulo: Pasteur, 2023.

MACEDO, J.P. *et al.* Unveiling antifungal resistance and biocide tolerance in clinical isolates of Candida spp. Future Microbiology, v. 20, p. 457, 2025. doi: 10.1080/17460913.2025.2480924.

MACEDO, J.P. & DIAS, V.C. Antifungal resistance: why are we losing this battle? Future Microbiology, v. 19, p. 1027, 2024. doi: 10.1080/17460913.2024.2342150.

MACIAS-PAZ, I.U. *et al*. Candida albicans the main opportunistic pathogenic fungus in humans. Revista Argentina de Microbiología, v. 55, p. 189, 2023. doi: 10.1016/j.ram.2022.08.003.

MBA, I.E. & NWEZE, E.I. Mechanism of Candida pathogenesis: revisiting the vital drivers. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, v. 39, p. 1797, 2020. doi: 10.1007/s10096-020-03912-w.

MENDOZA-REYES, D.F. *et al*. Candida lusitaniae: biology, pathogenicity, virulence factors, diagnosis, and treatment. Infection and Drug Resistance, v. 15, p. 5121, 2022. doi: 10.2147/IDR.S383785.

MOHAMMADI, F. *et al*. Relationship between antifungal susceptibility profile and virulence factors in Candida albicans isolated from nail specimens. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 53, 2020. doi: 10.1590/0037-8682-0214-2019.

NETO JUNIOR, J.M. *et al*. Clinical and epidemiological aspects of Candida yeast infections and rational use of antifungals. Future Microbiology, v. 19, p. 577, 2024. doi: 10.1080/17460913.2024.2342679.

PONDE, N.O. *et al.* Candida albicans biofilms and polymicrobial interactions. Critical Reviews in Microbiology, v. 47, p. 91, 2021. doi: 10.1080/1040841X.2020.1843400.

SHANTAL, C.J.N. *et al.* Candida glabrata is a successful pathogen: an artist manipulating the immune response. Microbiology Research, v. 260, 2022. doi: 10.1016/j.micres.2022.127038.

SOUZA, C.M. *et al.* Adhesion and biofilm formation by the opportunistic pathogen Candida tropicalis: what do we know? Canadian Journal of Microbiology, v. 69, p. 207, 2023. doi: 10.1139/cjm-2022-0195.

WIJESINGHE, G.K. *et al.* Effect of Cinnamomum verum leaf essential oil on virulence factors of Candida species and determination of the in-vivo toxicity with Galleria mellonella model. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 115, 2020. doi: 10.1590/0074-02760200349.