

# Mecanismos de resistência de *Candida albicans* aos antifúngicos anfotericina B, fluconazol e caspofungina

## *Mechanisms of resistance of Candida albicans to the antifungals fluconazole, amphotericin B and caspofungin*

Ana Júlia Hoffmann Vieira<sup>1</sup>  
Jairo Ivo dos Santos<sup>2</sup>

### Resumo

*Candida albicans* é a espécie mais comum do gênero *Candida* a causar infecções invasivas humanas. Essas infecções estão associadas a alta morbidade e alta mortalidade nos pacientes acometidos. Uma das razões pode ser devido à resistência da levedura aos antifúngicos como fluconazol, anfotericina B e caspofungina, que são utilizados na sua terapêutica. A resistência de *Candida albicans* ocorre por diversos mecanismos como, por exemplo, mutação e recombinação mitóticas, com formação de componentes-alvo dos antifúngicos com menor afinidade de ligação a ele, por superexpressão de bombas de efluxo e formação de biofilmes.

### Palavras-chave

Farmacoresistência fúngica; *Candida albicans*; Antifúngicos

## INTRODUÇÃO

O gênero *Candida* constitui o principal grupo de leveduras que causam infecções oportunistas no ser humano. Este gênero compõe-se de cerca de 150-200 espécies, muitas das quais podem habitar o trato gastrointestinal, sistema urogenital, pele, e mucosa do trato respiratório de seres humanos.<sup>(1)</sup> Elas se tornam patogênicas em pacientes com o sistema imunológico comprometido e, nestas circunstâncias, podem causar doença em praticamente todos os órgãos e tecidos, resultando em infecção superficial, invasiva e sistêmica.<sup>(1)</sup> Portanto, estão emergindo como agentes de infecções principalmente em neonatos, imunocomprometidos, idosos, diabéticos, pós-operados, uso prolongado de antibióticos, pacientes internados, uso de corticoides, transplantados, uso de catéteres, nutrição parenteral, gravidez e uso de anti-concepcionais.<sup>(1,2)</sup>

As espécies de leveduras do gênero *Candida* mais importantes do ponto de vista clínico e epidemiológico são: *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* e *Candida krusei*, sendo que a *C. albicans* permanece como a espécie mais comum nas infecções humanas.<sup>(1,2)</sup>

A *C. albicans* constitui-se de uma levedura diploide com dois pares de oito cromossomos. Multiplica-se por brotamento e, em determinadas situações, pode produzir tubo germinativo e então crescer como pseudo-hifa ou hifa verdadeira. A identificação definitiva é geralmente realizada por provas bioquímicas de assimilação de açúcares, utilizando-se kits comerciais como API 20C AUX (BioMérieux), ID 32C (BioMérieux), Candifast (International Microbio) ou pelo sistema automatizado Vitek system (BioMérieux) ou Vitek 2 (BioMérieux).<sup>(1,2)</sup>

As manifestações clínicas na candidíase apresentam grande diversidade de quadros, como candidíase cutâneo-mucosa e candidíase invasiva ou sistêmica. A candidíase cutâneo-mucosa consiste em manifestações superficiais, apresentando as seguintes formas: candidíase intertriginosa, onicomicose, candidíase oral, vulvovaginite, balanopostite e candidíase cutâneo-mucosa crônica. Já a candidíase invasiva ou sistêmica caracteriza-se por apresentar infecções profundas ou invasivas, podendo localizar-se em um órgão ou disseminar-se via sanguínea (candidemia). Apresentam-se como quadros de sintomatologia cardíaca, digestiva, respiratória, hepática, renal, ocular, do sistema nervoso central, ou disseminada, que é uma forma clínica de difícil tratamento.<sup>(1)</sup>

<sup>1</sup>Graduanda. Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis - SC, Brasil.

<sup>2</sup>Professor. Doutorado. Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis - SC, Brasil.

Instituição: Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis - SC, Brasil.

Conflitos de interesse: Não há conflitos de interesse.

Artigo recebido em 14/08/2015

Artigo aprovado em 04/02/2016

DOI: 10.21877/2448-3877.201600407

As infecções invasivas estão associadas a internações prolongadas, com elevada taxa de mortalidade e aumento no custo hospitalar.<sup>(1,3)</sup> Nesses casos, a melhora ou até a sobrevivência do paciente depende da rápida identificação do patógeno e, conseqüentemente, da introdução precoce da terapia antifúngica.<sup>(1,2)</sup>

### Antifúngicos utilizados na terapêutica da candidíase invasiva

Dentre os antifúngicos utilizados na terapêutica de candidíases invasivas destacam-se triazólicos, como fluconazol, derivados poliênicos, como anfotericina B, e, do grupo das equinocandinas, a caspofungina.<sup>(1,2)</sup>

A anfotericina B é indicada para formas graves de doença invasiva, pertence ao grupo dos poliênicos. São grandes moléculas que atuam na membrana celular fúngica, onde possui grande afeição pelo ergosterol, justificando sua especificidade. Também interferem com a permeabilidade e com as funções de transporte pela sua capacidade de formar grandes poros na membrana causando distúrbios graves no equilíbrio iônico, com perda de K<sup>+</sup> extracelular,<sup>(4)</sup> além de utilizar múltiplas vias de sinalização intracelular para indução da morte da levedura.<sup>(5)</sup>

Azólicos constituem um grupo de agentes fungistáticos sintéticos com amplo espectro de atividade, baseados nos núcleos imidazol ou triazol.<sup>(6)</sup> Eles atuam inibindo a enzima fúngica lanosina-14 $\alpha$ -desmetilase, que é responsável pela conversão de lanosterol em ergosterol, afetando diretamente a fluidez da membrana e nas enzimas ligadas a ela.<sup>(4,5)</sup> No caso de infecção invasiva, um dos mais utilizados é o fluconazol.<sup>(6)</sup> É um antifúngico triazólico que alcança grandes concentrações no líquido cefalorraquidiano, podendo ser a primeira opção nos casos de meningite fúngica, alcançando também boas concentrações no humor vítreo, saliva, pele, unhas e tecido vaginal.<sup>(4)</sup>

A caspofungina pertence ao grupo das equinocandinas e é administrada intravenosamente. Ele atua contra o crescimento de fungos através da inibição da  $\beta$ -1,3-D-glucanosintase.<sup>(6)</sup> Este polímero é necessário para manter estável a estrutura das paredes celulares fúngicas, sendo que, na sua ausência, as células fúngicas perdem a integridade e ocorre a sua lise.<sup>(6)</sup> O amplo espectro de atividade fungicida contra as espécies de *Candida*, baixos efeitos colaterais e perfil de interação favorável faz da caspofungina terapia de primeira linha para as diversas manifestações clínicas da candidíase.<sup>(7)</sup>

### Mecanismos de resistência de *C. albicans* a antifúngicos

Uma vez identificado o patógeno causador da infecção, a falha na terapia antifúngica pode ocorrer por diver-

sos fatores, como resistência *in vitro* (intrínseca ou desenvolvida ao longo da terapia) ou resistência clínica.<sup>(8)</sup>

A resistência clínica ocorre quando o fungo é aparentemente susceptível ao antifúngico *in vitro*, porém não *in vivo*, devido à impossibilidade do antifúngico agir no seu alvo. Pode ser resultado de terapia em pacientes muito imunodeprimidos, neutropênicos, infecção em tecidos pouco vascularizados ou abscessos fechados, falta de aderência do paciente ao tratamento e formação de biofilmes em próteses e catéteres.

Várias espécies de leveduras do gênero *Candida* têm a habilidade de produzir biofilme, inclusive *C. albicans*.<sup>(8,9)</sup>

A resistência microbiológica, por sua vez, envolve mecanismos moleculares e pode ser intrínseca ou adquirida.<sup>(8)</sup> A resistência intrínseca é uma característica fenotípica de determinada espécie de microrganismo e confere a ele a resistência inata antes da exposição deste ao antifúngico. Isso ocorre, por exemplo, com a espécie de *C. krusei*, que possui resistência intrínseca ao fluconazol.<sup>(8)</sup> Já a resistência adquirida ocorre em microrganismos que desenvolveram mutações após a exposição ao antifúngico e posteriormente houve a seleção, sobrevivência e proliferação daqueles mutantes resistentes.<sup>(8)</sup>

Fatores de transcrição mutantes contribuem com a formação de resistência microbiológica aos antifúngicos. A resistência que ocorre em *C. albicans* inclui uma variação que tem como fundo a descendência clonal. A falta de recombinação sexual leva à aquisição de resistência a drogas através da plasticidade do genoma e aumento de taxas de mutação e de recombinação mitóticas.<sup>(10)</sup> Entretanto, a resistência mediada por bombas de efluxo é uma das mais comuns.<sup>(10)</sup> Na Tabela 1 estão descritos os principais mecanismos de resistência de *C. albicans* para os antifúngicos anfotericina B, fluconazol e caspofungina.

As bombas de efluxo são compostas por proteínas, que estão divididas em dois grupos com base na sua estrutura e tipo de energia que utilizam para o transporte de várias moléculas. O primeiro grupo inclui transportadores que utilizam a degradação de ATP como fonte de energia, a esse grupo de proteínas dá-se o nome de família ABC (casete de ligação de ATP). Já o segundo grupo consiste de transportadores cuja energia é obtida a partir de um gradiente de concentração de prótons presentes em membranas biológicas. Esta categoria é constituída por proteínas MFS (*Major Facilitator Superfamily*).<sup>(8,11)</sup> Observa-se que mutações em genes que interferem na regulação das bombas de efluxo podem levar à superexpressão destas, fato que ocorre em certos casos de resistência, onde a concentração de antifúngico no microrganismo e sua ação são alterados pela retirada de droga.<sup>(11-14)</sup>

Na literatura tem sido relatada ocorrência relativamente baixa de casos de resistência à anfotericina B, pois mutações que levam a esse tipo de resistência trazem

Tabela 1 - Mecanismos de resistência de *C. albicans* para anfotericina B, fluconazol e caspofungina

Mecanismos de Resistência
<p>Anfotericina B:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mutação do gene <i>ERG3</i>.<sup>(14)</sup></li> <li>- Alteração na composição da membrana como o aumento de esfingolipídeos.<sup>(18)</sup></li> </ul>
<p>Fluconazol:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mutação no gene <i>ERG11</i>.<sup>(24,25)</sup></li> <li>- Superexpressão do gene <i>ERG11</i>.<sup>(14,26)</sup></li> <li>- Mutação no gene <i>ERG3</i>.<sup>(27,28)</sup></li> <li>- Ação do gene <i>RTA2</i> na regulação positiva da calcineurina.<sup>(19)</sup></li> <li>- Ação da enzima calcineurina na sinalização de eventos em resposta à ação do antifúngico.<sup>(20-22)</sup></li> <li>- Ação de enzimas antioxidantes fúngicas ao estresse oxidativo induzido por fluconazol.<sup>(18)</sup></li> <li>- Ação da proteína do choque térmico <i>Hsp90</i>.<sup>(23)</sup></li> <li>- Ação de histona desacetilases na expressão de genes.<sup>(29)</sup></li> </ul>
<p>Caspofungina:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mutação no gene <i>FKS1</i> que codifica <math>\beta</math>-1,3-D-glucano-sintase.<sup>(14,30)</sup></li> </ul>
<p>Resistência a Múltiplos Antifúngicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Biofilme.<sup>(9)</sup></li> <li>- Bombas de Efluxo*.<sup>(11-14)</sup></li> </ul>

\*Exceto para caspofungina.<sup>(11)</sup>

consequências à sobrevivência da levedura, diminuindo drasticamente sua tolerância a estresses externos bem como aumentando a ocorrência de defeitos na filamentação e invasão tecidual.<sup>(15)</sup> Os mecanismos envolvidos em aumento de resistência à anfotericina B resultam de alterações na composição da membrana plasmática fúngica, alterações quantitativas de esfingolipídeos na membrana com diminuição da formação de ergosterol e funcionamento incorreto de bombas de efluxo, mutação do gene *ERG3*, que leva à formação de esteróis com menor afinidade de ligação da anfotericina B<sup>(14)</sup> e superexpressão de bombas de efluxo.<sup>(16)</sup>

Esfingolipídeos podem modular a resistência à anfotericina B.<sup>(17)</sup> Eles são necessários para vários processos celulares, incluindo a manutenção da integridade da membrana plasmática e bom funcionamento de certas proteínas da membrana. Alterações na composição da membrana, como o aumento de esfingolipídeos, podem afetar positivamente o funcionamento de bombas de efluxo.<sup>(17)</sup> A quantidade de esfingolipídeos presentes na membrana é balanceada com a de ergosterol, sendo que, se há uma alteração quantitativa nos esfingolipídeos também haverá no ergosterol, e, conseqüentemente, na oferta de sítio de ligação de anfotericina B.<sup>(17)</sup> Além disso, a diminuição da produção de ergosterol causada pelo tratamento anterior com azólicos pode levar secundariamente a um aumento de resistência a anfotericina B devido à menor oferta de sítio de ligação e possível superexpressão de bombas de efluxo.<sup>(17)</sup> Por fim, outro mecanismo de resistência reportado é o da redução da sensibilidade ao antifúngico em resposta adaptativa ao estresse oxidativo induzido pela ação de anfotericina B.<sup>(18)</sup>

Jia et al., em 2009,<sup>(19)</sup> reportaram que o gene *RTA2* está envolvido no surgimento de resistência aos azólicos em *C. albicans* por meio da regulação positiva da calcineurina.<sup>(19)</sup> A calcineurina é uma fosfatase ativada por  $\text{Ca}^{2+}$  e calmodulina, que está presente em células eucariontes e atua na sinalização da célula fúngica em resposta a estímulos externos.<sup>(19)</sup> A *RTA2* está envolvida na redução de sensibilidade *in vitro* de *C. albicans* ao fluconazol, bloqueando sua capacidade de danificar a membrana através da regulação da calcineurina.<sup>(20)</sup> Quando há mutação na calcineurina, esta se torna inviável na redução da sensibilidade de fluconazol e outros azólicos, tornando assim a calcineurina essencial para o desenvolvimento de resistência.<sup>(21,22)</sup>

A proteína do choque térmico *Hsp90* também é um regulador da resposta ao estresse, ela está envolvida de produção de biofilme.<sup>(23)</sup> O estresse oxidativo induzido pela ação de fluconazol pode ser reparado por resposta adaptativa, contribuindo para a redução da sensibilidade ao antifúngico.<sup>(18)</sup>

Mutações no gene *ERG11* estão associadas com resistência aos azólicos, pois afetam a expressão do gene que pode mudar a afinidade de lanosterol-14- $\alpha$ -demethylase por drogas azólicas,<sup>(24,25)</sup> bem como alterações quantitativas destas proteínas.<sup>(14,26)</sup> Por outro lado, mutações no gene *ERG3* também aumentam a resistência de *C. albicans* ao fluconazol.<sup>(27,28)</sup>

Li et al.<sup>(29)</sup> mostraram a importância do papel da família de histona desacetilases (HDACs) no desenvolvimento de resistência aos azólicos em *C. albicans*. A desacetilação de histona pode levar à expressão de genes relacionados aos estágios iniciais de adaptação ao estresse azólico, tais como genes associados às proteínas transportadoras nas bombas de efluxo.<sup>(29)</sup> Histonas desacetilases são uma família de enzimas importantes que atuam no núcleo para desacetilar histonas em lisinas, fatores de transcrição, proteínas de transdução de sinal e outras proteínas celulares.<sup>(29)</sup>

A caspofungina não sofre os efeitos da bomba de efluxo presentes em *C. albicans* já que não atinge concentrações apreciáveis no ambiente intracelular da levedura.<sup>(11)</sup> Contudo, há relatos de diminuição da susceptibilidade de *C. albicans* à caspofungina relacionada à mutação no gene *FKS1* que codifica a enzima  $\beta$ -1,3-D-glucano-sintase.<sup>(14)</sup> Múltiplas mutações em *FKS1* têm um maior risco de falha terapêutica, e as várias mutações *FKS1 SH* diferem em elevações nas concentrações inibitórias mínimas do antifúngico.<sup>(30)</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o aumento do uso de drogas antifúngicas, o número de relatos de resistência aos medicamentos antifúngicos também aumentou, o que evidencia ainda mais a

necessidade de se compreenderem os mecanismos celulares moleculares envolvidos no desenvolvimento da resistência aos antifúngicos.

Não foram desenvolvidas até o momento estratégias definitivas para se evitar e combater o aparecimento de resistência a antifúngicos. Entretanto, pode ser possível desenvolver procedimentos análogos àqueles que são utilizados para os antibacterianos como, por exemplo, uso adequado nas dosagens de antifúngicos, escolha de um antifúngico mais adequado a um determinado fungo, aderência do paciente ao tratamento, aperfeiçoamento dos métodos de diagnóstico das infecções fúngicas e melhoria no monitoramento da susceptibilidade ou resistência dos isolados fúngicos, que deve ser considerada a fim de melhor detectar o surgimento de cepas resistentes ou não.

### Abstract

*Candida albicans* is the most frequent species of the genus *Candida* to cause invasive infections. These infections are associated with high morbidity and mortality in the infected patients. One reason may be due to resistance to antifungal agents used in the therapeutics of the infections such as fluconazole, amphotericin B e Caspofungin. Resistance occurrence in *Candida albicans* is reported to occur by several mechanisms such as mutation and mitotic recombination, with the formation of the antifungal target components with lower binding affinity to it, overexpression of efflux pumps and biofilm formation.

### Keywords

Fungal drug resistance; *Candida albicans*; Antifungal agents

## REFERÊNCIAS

- Dignani MC, Solomkin JS, Anaissie EJ. *Candida*. In: Anaissie, EJ, Mcginnis, MR, Pfaller MA. *Clinical Mycology*. 2nd ed., Amsterdam: Elsevier, 2009.
- Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*. 2007; 20(1):133-63.
- Nucci M, Queiroz-Telles F, Tobón AM, Restrepo A, Colombo AL. Epidemiology of opportunistic fungal infections in Latin America. *Clin Infect Dis*. 2010;51(5):561-70.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Gardner P. In: *Fármacos Antifúngicos*. Farmacologia. Elsevier, 7ª ed. 2011.
- Chudzik B, Koselski M, Czurylo A, Trebacz K, Gagos M. A new look at the antibiotic amphotericin B effect on *C. albicans* plasma membrane permeability and cell viability functions. *Eur Biophys J*. 2015;44(1-2):77-90.
- Odds FC, Brown AJ, Gow NA. Antifungal agents: mechanisms of action. *Trends Microbiol*. 2003;11(6):272-9.
- Thompson GR, Wiederhold NP, Vallor AC, Villareal NC, Lewis JS, Patterson TF. Development of caspofungin resistance following prolonged therapy for invasive candidiasis secondary to *Candida glabrata* infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(10): 3783-5.
- Arthington-Skaggs BA, Rex JH. Resistance to Antifungal Agents. In: Fong IW, Drlica K. *Antimicrobial resistance and implications for the 21st century*. Springer. 2008.
- El-Azizi M, Farag N, Khardori N. Antifungal activity of amphotericin B and voriconazole against the biofilms and biofilm-dispersed cells of *Candida albicans* employing a newly developed in vitro pharmacokinetic model. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2015;4(1):14-21.
- Ford CB, Funt JM, Abbey D, Issi L, Guiducci C, Martinez DA, et al. The evolution of drug resistance in clinical isolates of *Candida albicans*. *ELife*. 2015;4(1):e00662.
- Cannon RD, Lamping E, Holmes AR, Niimi K, Baret PV, et al. Efflux-mediated antifungal drug resistance. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(2):291-321.
- Lo HJ, Tseng KY, Kao YY, Tsao MY, Lo HL, Yang YL. Cph1p negatively regulates MDR1 involved in drug resistance in *Candida albicans*. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45(6):617-21.
- Zhang JY, Liu JH, Liu FD, Xia YH, Wang J, Liu X, et al. Vulvovaginal candidiasis: species distribution, fluconazole resistance and drug efflux pump gene overexpression. *Mycoses*. 2014;57(10): 584-91.
- Jensen RH, Astvad KM, Silva LV, Sanglard D, Jørgensen R, Nielsen KF, et al. Stepwise emergence of azole, echinocandin and amphotericin B multidrug resistance in vivo in *Candida albicans* orchestrated by multiple genetic alterations. *J Antimicrob Chemother*. Publicado online: maio de 2015.
- Vincent BM, Lancaster AK, Scherz-Shouval R, Whitesell L, Lindquist S. Fitness trade-offs restrict the evolution of resistance to amphotericin B. *PLoS Biol*. 2013;11(10):e100169.
- Ren B, Dai HQ, Pei G, Tong YJ, Zhuo Y, Yang N, et al. ABC transporters coupled with the elevated ergosterol contents contribute to the azole resistance and amphotericin B susceptibility. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2014;98(6):2609-16.
- Sharma S, Alfatah M, Bari VK, Rawal Y, Paul S, Ganesan K. Sphingolipid Biosynthetic Pathway Genes FEN1 and SUR4 Modulate Amphotericin B Resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58(4):2409-14.
- Linares CE, Giacomelli SR, Altenhofen D, Alves SH, Morsch VM, Schetinger MR. Fluconazole and amphotericin-B resistance are associated with increased catalase and superoxide dismutase activity in *Candida albicans* and *Candida dubliniensis*. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013;46(6):752-8.
- Jia XM, Wang Y, Jia Y, Gao PH, Xu YG, Wang L, et al. RTA2 is involved in calcineurin-mediated azole resistance and sphingoid long-chain base release in *Candida albicans*. *Cell Mol Life Sci*. 2009; 66(1):122-34.
- Jia Y, Tang RJ, Wang L, Zhang X, Wang Y, Jia XM, et al. Calcium-Activated-Calcineurin Reduces the In Vitro and In Vivo Sensitivity of Fluconazole to *Candida albicans* via Rta2p. *PLoS One*. 2012; 7(10):e48369.
- Sanglard D, Ischer F, Marchetti O, Entenza J, Bille J. Calcineurin A of *Candida albicans*: involvement in antifungal tolerance, cell morphogenesis and virulence. *Mol Microbiol*. 2003;48(4):959-76.
- Hameed S, Dhamgaye S, Singh A, Goswami SK, Prasad R. Calcineurin signaling and membrane lipid homeostasis regulates iron mediated multidrug resistance mechanisms in *Candida albicans*. *PLoS One*. 2011;6(4):e18684.
- Becherelli M, Tao J, Ryder NS. Involvement of heat shock proteins in *Candida albicans* biofilm formation. *J Mol Microbiol Biotechnol*. 2013;23(6):396-400.
- Carvalho VO, Okay TS, Melhem MSC, Szeszc WM, Del Negro GM. The new mutation L321F in *Candida albicans* ERG11 gene may be associated with fluconazole resistance. *Rev Iberoam Micol*. 2013;30(3):209-12.
- Golabek K, Strzelczyk JK, Owczarek A, Cuber P, Slempl-Migiel A, Wiczowski A. Selected mechanisms of molecular resistance of *Candida albicans* to azole drugs. *Acta Biochim Pol*. 2015;62(2): 247-51.
- Song JL, Harry JB, Eastman RT, Oliver BG, White TC. The *Candida albicans* lanosterol 14- $\alpha$ -demethylase (ERG11) gene promoter is maximally induced after prolonged growth with antifungal drugs. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(4): 1136-44.

27. Martel CM, Parker JE, Bader O, Weig M, Gross U, Warrilow AG, et al. Identification and characterization of four azole-resistant erg3 mutants of *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(11):4527-33.
28. Vale-Silva LA, Coste AT, Ischer F, Parker JE, Kelly SL, Pinto E, et al. Azole resistance by loss of function of the sterol  $\Delta^{5,6}$ -desaturase gene (ERG3) in *Candida albicans* does not necessarily decrease virulence. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(4):1960-8.
29. Li X, Cai Q, Mei H, Zhou X, Shen Y, Li D, et al. The Rpd3/Hda1 family of histone deacetylases regulates azole resistance in *Candida albicans*. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(7):1993-2003.
30. Lackner M, Tscherner M, Schaller M, Kuchler K, Mair C, Sartori B, et al. Positions and Numbers of FKS Mutations in *Candida albicans* Selectively Influence In Vitro and In Vivo Susceptibilities to Echinocandin Treatment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(7):3626-35.

---

Correspondência

**Jairo Ivo dos Santos**

*Departamento de Análises Clínicas  
Centro de Ciências da Saúde  
Universidade Federal de Santa Catarina  
Campus Universitário, Trindade  
88040-970 - Florianópolis - SC, Brasil*