

Universidade Federal de Minas Gerais
Programa de Pós Graduação em Microbiologia

Adriana Rocha do Nascimento

**Infecção Relacionada à Assistência à Saúde
causada por leveduras do gênero *Candida***

Belo Horizonte

2011

Adriana Rocha do Nascimento

Infecção Relacionada à Assistência à Saúde causada por leveduras do gênero *Candida*

Monografia apresentada ao curso de Especialização em Microbiologia do Programa de Pós-graduação do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Microbiologia Aplicado às Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dr^a Maria Aparecida de Resende-Stoianoff.

Belo Horizonte

2011

Agradecimentos

A Deus, por permitir esta inesquecível experiência.

À minha família, pela formação que me permitiu ter, com os sacrifícios que só ela sabe quais foram, em especial minha mãe que sempre me deu força em tudo o que eu faço.

À minha orientadora Maria Aparecida de Resende-Stoianoff pela oportunidade de realizar esta monografia e ser estagiária de seu laboratório. Muito Obrigada pela atenção, disponibilidade ao tirar minhas dúvidas, incentivos e ensinamentos.

Ao meu amor, André Luiz Kolcenty, pelo carinho, paciência e incentivo em fazer-me acreditar que tudo daria certo.

Não poderia deixar de mencionar as queridas Caroline Barcelos, Thais Furtado, Danielle Letícia, Milena Oliveira, Ludmila Gouveia por terem me recebido tão bem no laboratório e, claro, jamais esquecerei a torcida de todas vocês para que eu conseguisse passar na prova de seleção do Mestrado. Saibam que prezo muito a amizade de vocês. E a todos os demais do laboratório, obrigada pelo carinho.

Ao professor Daniel de Assis, por participar da banca e ainda ter sido um dos melhores professores da Especialização, ao despertar nos alunos, e em mim, propostas novas de como ensinar Microbiologia.

À querida Betânia Soares, por ter atendido prontamente meu pedido de participar da banca. E, claro, pelos “puxões de orelha” quando demoro ir almoçar.

Resumo

Infecção Hospitalar é aquela adquirida após a admissão do paciente e que se manifesta durante a internação ou após a alta, quando puder ser relacionada com a internação ou procedimentos hospitalares. As infecções hospitalares fúngicas aumentaram substancialmente nas últimas décadas, sendo que o grupo dominante, responsável por este tipo de infecção são leveduras, pertencentes ao gênero *Candida*. A principal espécie isolada é *Candida albicans*, porém outras espécies como, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei* e *C. guilliermondii*, vêm destacando-se no âmbito das infecções fúngicas. Os principais fatores de virulência deste gênero são: capacidade de crescer a 37°C, variabilidade fenotípica, pleomorfismo, formação de hifas e pseudo-hifas, produção de fosfolipases e de proteinases, dentre outros. Inúmeros fatores de risco ligados aos hospedeiros têm sido relacionados como facilitadores para o desenvolvimento de infecções ocasionadas por *Candida* spp. como, por exemplo, uso de antibacteriano, presença de cateter venoso central, nutrição parenteral total e internação prolongada em uma unidade de terapia intensiva. Deste modo, infecções sanguíneas e do trato urinário ocasionados por espécies de *Candida* spp. tem ocorrido com frequência em pacientes hospitalizados. Assim, faz-se necessário o uso de testes rápidos e eficazes para identificação destes microrganismos, proporcionando, dessa forma, uma terapêutica adequada. Os principais antifúngicos com ação em *Candida* spp., utilizados no Brasil, são os poliênicos anfotericina B, e os azólicos como cetoconazol e miconazol (imidazólicos) ou itraconazol, fluconazol e voriconazol (triazólicos). Por fim, a prevenção de infecção hospitalar fúngica é semelhante à de muitas outras infecções nosocomiais, na qual consistem na lavagem das mãos dos profissionais de saúde, adoção de medidas adequadas no manuseio de cateteres e um controle no uso de antimicrobianos.

Palavras-Chaves: *Candida*, Infecção Hospitalar, Espécies.

Abstract

Nosocomial Infection is that acquired after admission the patient and manifested during hospitalization or after discharge, while it may be related to hospitalization or hospital procedures. Fungal nosocomial infections have increased substantially in recent decades, since the dominant group in this type of infection are the yeasts of the genus *Candida*. The main species isolated is *Candida albicans*, but other species such as *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei* and *C. guilliermondii* have been distinguishing itself within the fungal infections. The main virulence factors of this genus are: the ability to grow at 37°C, phenotypic variability, pleomorphism, formation of hyphae and pseudohyphae, production of proteinases and phospholipases, among other. Numerous risk factors linked to the hosts have been implicated as facilitators for the development of infections caused by *Candida* spp., for example, use of antibacterial, presence of central venous catheters, total parenteral nutrition and prolonged hospitalization in an intensive care unit. Thus, bloodstream infections and urinary tract infections caused by *Candida* spp. has occurred frequently in hospitalized patients. Thus, it is necessary the use of rapid and effective identification of these microorganisms, thereby providing an appropriate therapy. The mains antifungals with action in in *Candida* spp. used in Brazil are the polyene amphotericin B and azoles such as ketoconazole and miconazole (imidazole) or itraconazole, fluconazole and voriconazole (triazole). Finally, the prevention of hospital infection fungus is similar to that of many other nosocomial infections, which consists of washing hands of health professionals, adoption of appropriate measures in handling of catheters and control the use of antimicrobials.

Key words: *Candida*, Nosocomial Infection, Species.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Principais leveduras do gênero <i>Candida</i> patogênicas ao homem.....	9
Figura 2: Esquema de Blastocónídios e Pseudo-hifas.....	14
Figura 3: Colônias de <i>Candida</i> sp.....	15
Figura 4: Visualização ao microscópio de tubo germinativo.....	16
Figura 5: Microcultivo em lâmina.....	17
Figura 6: Meio CHROMagar <i>Candida</i>	18
Figura 7: Prova bioquímica de auxanograma	19
Figura 8: API 20 AUX®.....	20
Figura 9: Vitek ®.....	20

SUMÁRIO

1. Introdução	1
2. Objetivo	3
3. Metodologia.....	4
4. Revisão da literatura	4
4.1 O gênero <i>Candida</i>	4
4.2 Espécies de leveduras do gênero <i>Candida</i> no ambiente hospitalar...	5
4.3 Fatores de Virulência	9
4.4 Fatores de Risco para Infecções causadas por <i>Candida</i> spp	10
4.5 Sítios de Infecção	10
4.6 Mudança na epidemiologia das candidíases	12
4.7 Diagnóstico Laboratorial	13
4.8 Tratamento	21
4.9 Prevenção	23
5. Conclusões	25
6. Referências Bibliográficas	26

1. Introdução

Infecção Hospitalar, ou atualmente nomeada Infecção Relacionada à Assistência à Saúde (IRAS), é aquela adquirida após a admissão do paciente e que se manifesta durante a internação ou após a alta, quando puder ser relacionada com a internação ou procedimentos hospitalares (MONTELLI; SERAFIM; GUT; et al., 2002). A aquisição de IRAS depende de uma complexa interação entre hospedeiro susceptível e o agente infeccioso. Os fatores referentes ao patógeno incluem dose do inóculo suficiente para causar infecção, patogenicidade e virulência (RUIZ, 2008).

No Brasil, embora os dados sejam incompletos, estima-se que estas infecções sejam responsáveis por cerca de 45.000 óbitos e prejuízos da ordem de bilhões de reais anualmente (MALUCHE; SANTOS, 2008). Assim, este tipo de infecção eleva os custos de hospitalização, proporcionando grandes impactos na saúde pública (MEDRANO, 2004). Além do que, este tipo de infecção é considerado como uma das principais causas de morbidade e mortalidade no ser humano (VIANI, 2007).

As infecções hospitalares fúngicas têm aumentado substancialmente nas últimas décadas. Este fato deve-se ao aumento do tempo de internação nas Unidades de Tratamento Intensivo (UTIs), procedimentos invasivos, aumento do número e da sobrevida de pacientes imunodeprimidos e exposição múltipla de pacientes aos antibióticos (FRANÇA, 2006; HAHN; PRADO; DIAS; et al., 2008). E também, o advento do aprimoramento das técnicas de diagnóstico laboratorial contribuiu para o aumento do número de casos de fungemia no mundo (GIOLO; SVIDZINSKI, 2010).

Assim, estas infecções elevam os custos de hospitalização, proporcionando grandes impactos na saúde pública (MEDRANO, 2004). Além do que, este tipo de infecção é considerado como uma das principais causas de morbidade e mortalidade no ser humano (VIANI, 2007).

As infecções hospitalares fúngicas podem ter origem endógena, isto é, os microrganismos são provenientes da própria microbiota, com proliferação ou mudança do sítio da levedura, induzidas por algum fator predisponente do hospedeiro

ou do fungo. A infecção também pode ter origem exógena, na qual os fungos chegam ao paciente a partir de fontes externas, tais como mãos dos profissionais de saúde, cateteres, sondas e sistema de climatização do hospital (PAULA; MONTELLI; RUIZ; et al., 2007).

Nos últimos anos, o número de espécies do gênero *Candida* de importância médica, aumentou progressivamente, constituindo um grupo dominante de infecções fúngicas nos hospitais (RUIZ, 2008). Segundo estudo de Marol e Yucesoy (2008), espécies de *Candida* são responsáveis por até 78% dos casos de infecções nosocomiais fúngicas.

As infecções causadas por leveduras do gênero *Candida* são denominadas candidíases ou candidoses. As micoses causadas por esses fungos mostram um amplo espectro de apresentações clínicas, podendo ser classificadas desde superficiais, com acometimento cutâneo e mucoso, apresentando lesões de pele, unhas e mucosas da orofaringe e genitais, até infecções profundas caracterizadas por disseminação do microrganismo por via sanguínea para outros órgãos, sendo esta de alta gravidade, como é o caso da candidemia e candidíase alérgica, com lesões semelhantes às dermatofitoses (CAMARGO; ALVES; PARLOW; et al., 2008).

Candida albicans é a principal espécie isolada nos casos de infecções (FRANÇA; RIBEIRO; QUEIROZ-TELLES, 2008), no entanto vários autores vêm documentando um aumento de espécies não *albicans* como, por exemplo, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei* e *C. guilliermondii* (FRANÇA, 2006; PAULA; MONTELLI; RUIZ; et al., 2007; HAHN; PRADO; DIAS; et al., 2008).

Dessa forma, é importante abordar este assunto, visto que as leveduras do gênero *Candida* tornaram-se patógenos de destaque nas infecções nosocomiais. E ainda, entendermos melhor o porquê do aumento da incidência desse microrganismo nos estabelecimentos de saúde.

2. Objetivo Geral

- ✓ Fazer uma revisão dos diversos estudos relacionados às infecções hospitalares causadas pelo gênero *Candida*;

2.1 Objetivos Específicos

- ✓ Conhecer as principais espécies de *Candida* que ocasionam Infecção Relacionada à Assistência à Saúde (IRAS);
- ✓ Mencionar os fatores de virulência relacionados a este gênero;
- ✓ Verificar quais fatores de risco estão associados a estas infecções, bem como os respectivos sítios em que estas leveduras promovem infecção.
- ✓ Revisar os principais métodos utilizados para identificação deste microrganismo.
- ✓ Descrever as drogas utilizadas para o tratamento das IRAS, bem como métodos de prevenção a estas infecções.

3. Metodologia

Foram pesquisados artigos científicos de sites como PUBMED, Scielo dentre outros sites de revistas científicas, bem como teses de mestrados que abordavam em seus estudos o tema Infecção Hospitalar e o gênero *Candida*.

Os artigos publicados nos últimos doze anos que continham essa temática foram inclusos nesta revisão.

4. Revisão da Literatura

4.1 O gênero *Candida*

O gênero *Candida* pertence ao Reino *Fungi*, grupo *Eumycota*, Filo *Ascomycota*, Classe *Saccharomycetes*, Ordem *Saccharomycetales*, Família *Saccharomycetaceae* (BARBEDO; SGARBI, 2010).

As leveduras do gênero *Candida* caracterizam-se por serem seres unicelulares, eucarióticos, heterotróficos, tendo como substância de reserva o glicogênio. Sua reprodução, normalmente, ocorre por brotamento unipolar. Algumas espécies têm a propriedade de formar estruturas filamentosas, como hifas e pseudo-hifas, sendo esta característica um obstáculo à fagocitose, principal mecanismo de defesa contra as infecções (VIANI, 2007).

De um modo geral, essas leveduras possuem distribuição universal podendo ser encontradas nos seres humanos ou animais, solos, água, vegetais, alimentos e em diversos ambientes. Especificamente, nos seres humanos estes microrganismos fazem parte também da microbiota normal do intestino e trato genital, mucosa bucal, orofaringe, dobras da pele, permanecendo nestes locais como colonizantes. Dessa forma, as leveduras do gênero *Candida* estão bem adaptadas ao corpo humano, colonizando-o sem produzir sinais de doença em condições de normalidade fisiológica (RODRIGUES, 2008). Porém, quando alterações nos mecanismos de defesa do hospedeiro ou quando ocorre comprometimento de barreiras anatômicas, tais como, queimaduras ou procedimentos cirúrgicos, estes microrganismos comensais multiplicam-se excessivamente, expõem seus fatores de virulência e

invadem a mucosa causando doença, sendo considerados, dessa maneira, patógenos oportunistas (CAMARGO; ALVES; PARLOW; GOULART, 2008).

Do ponto de vista taxonômico, cerca de 200 espécies de *Candida* foram descritas, das quais 10% podem causar infecções em seres humanos (MALUCHE; SANTOS, 2008). Deste modo, mais de 17 espécies de *Candida* têm sido reportadas como agentes etiológicos de infecções hospitalares (PFALLER; DIEKEMA, 2007).

4.2 Espécies de levedura do gênero *Candida* no ambiente hospitalar

Em 1963, eram conhecidas apenas cinco espécies de *Candida* causadoras de doenças em humanos, incluindo *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii* e *C. krusei* (RUIZ; SUGIZAKI; MONTELLI, et al., 2005). Atualmente, são conhecidas cerca de dezessete espécies de interesse clínico. Além dessas já citadas, são mencionadas na literatura *C. glabrata*, *C. kefir*, *C. lusitanae*, *C. dubliniensis*, *C. rugosa* e *C. famata*, dentre outras (BARBEDO; SGARBI, 2010).

Nesta revisão abordaremos as principais espécies patogênicas demarcando suas características com relação ao ambiente hospitalar:

- *Candida albicans* é, sem dúvida, a espécie mais freqüente descrita em casos de IRAS em todas as partes do mundo (FRANÇA, 2006; PFALLER; DIEKEMA, 2007). Encontra-se, habitualmente, no trato gastrointestinal, genital e cutâneo dos seres humanos, sendo transmitida de forma endógena, geralmente em pacientes que receberam quimioterapia prévia (MALUCHE; SANTOS, 2008). É a espécie de *Candida* com maior potencial patogênico, devido à diversidade de fatores de virulência descobertos. Foi o primeiro fungo zoopatogênico que teve o seu genoma seqüenciado (organismo diplóide com oito pares de cromossomos), o que possibilita uma variedade de experimentos e, por conseguinte, um grande avanço na biologia deste fungo, principalmente na expressão dos genes.

- *C. parapsilosis* é encontrada frequentemente na pele, sendo de transmissão predominantemente exógena, como por exemplo, pelo uso de cateter venoso central, soluções glicosadas e pelas mãos colonizadas dos profissionais que prestam atendimento ao paciente (FRANÇA; RIBEIRO; QUEIROZ-TELLES, 2008). Sua ocorrência também é alta em crianças e recém-nascidos prematuros internados em UTIs (FRANÇA, 2006). É a espécie mais freqüente em infecções de corrente sanguínea (RUIZ, 2005), sobretudo em neonatos, pacientes transplantados, associadas a cateteres, e pacientes que recebem nutrição parenteral e prévia terapia antifúngica (BARBEDO; SGARBI, 2010). Está associada a quadros de septicemia e promove aderência a materiais inertes produzindo biofilme (VIANI, 2007).

- *C. tropicalis* é uma espécie isolada com freqüência nos pacientes com doenças hematológicas malignas e neutropenia (PFALLER; DIEKEMA, 2007). Este microrganismo é relatado como segundo ou terceiro agente etiológico mais comum de candidemia em pacientes com linfoma, leucemia, complicações hematológicas malignas, diabetes *mellitus* e câncer (MEDRANO, 2004). Diferentemente de *C. albicans*, que está associada à microbiota, a detecção de *C. tropicalis* é associada à infecção endógena. Esta espécie apresenta-se mais virulenta que *C. albicans* em pacientes com complicações hematológicas malignas e infecções disseminadas, portanto, com uma alta taxa de mortalidade. Entre adultos com ou sem câncer, infecções sistêmicas por *C. tropicalis* estão associadas a taxas mais altas de mortalidade e disseminação do que infecções devidas a *C. parapsilosis* (BARBEDO; SGARBI, 2010).

- *C. glabrata* pode ser considerada como espécie saprófita e não como patogênica, na microbiota normal de indivíduos saudáveis. Porém, nas duas últimas décadas, como consequência do uso de drogas imunodepressoras e com o advento da AIDS a descrição dos casos de infecções causadas por *C. glabrata* em seres humanos aumentaram significativamente (BARBEDO; SGARBI, 2010). Esta espécie está relacionada também a pacientes mais

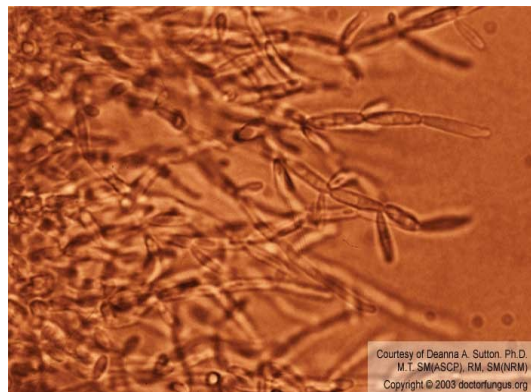
idosos e quadros de candidúria. Constitui-se na quarta causa de Infecção Hospitalar Fúngica por leveduras no Brasil, embora seja relatada com menor frequência em nosso país do que na Europa ou nos Estados Unidos e Canadá (MALUCHE; SANTOS, 2008). Comparando-se a mortalidade causada por outras espécies de *Candida* não *albicans*, a de *C. glabrata* é relativamente alta. Em torno de 50% em pacientes com câncer e 100%, quando em complicações de transplante de medula óssea. De forma surpreendente, apesar de uma alta taxa de mortalidade, *C. glabrata* demonstra uma baixa virulência em modelos de infecções com animais. Esta espécie emerge como um notável agente patogênico de mucosa oral e pode promover infecção concomitante com *C. albicans*. Em paciente com câncer ou HIV-positivo, associada à infecção orofaríngea, a candidíase pode ser mais grave e mais difícil de ser tratada que aquelas causadas por *C. albicans* (BARBEDO; SGARBI, 2010).

- *C. guilliermondii* é pouco freqüente, mas não incomum como agente de candidíase e tem sido descrita como um patógeno emergente. A maioria dos casos de infecção causadas por esta levedura é associada às onicomicoses, pacientes neutropênicos, portadores de câncer, submetidos a cirurgias, transplantes, e naqueles em tratamento intensivo (BARBEDO; SGARBI, 2010). Com relação à investigação de surtos que envolvem esses microrganismos deve-se distinguir de forma confiável as espécies envolvidas, visto que, a maioria das cepas de *C. guilliermondii* são morfológica e bioquimicamente indistinguíveis da espécie *C. famata*. Dessa forma, métodos baseados em técnicas de biologia molecular são utilizados para distinguir as duas espécies (MEDEIROS; LOTT; COLOMBO; et al., 2007).
- *C. krusei* mostra-se como um patógeno hospitalar ocasional, particularmente em pacientes portadores de doenças hematológicas malignas e/ou submetidos a transplantes de medula óssea (MEDRANO, 2004; PFALLER; DIEKEMA, 2007). Esta espécie tem sido reconhecida como um patógeno fúngico resistente a um amplo repertório de antifúngicos, principalmente

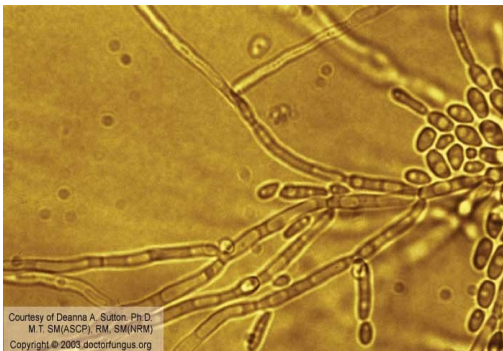
devido a sua resistência intrínseca ao fluconazol. Dessa forma, o fenótipo de multirresistência exibido por *C. krusei* é um problema para o tratamento de pacientes em geral, principalmente grupos comprometidos (neutropênicos, com hanseníase, com leucemia, HIV - positivo, dentre outros). E assim como a espécie *C. glabrata*, é considerada uma importante espécie a ser monitorada com relação à resistência antifúngica (BARBEDO; SGARBI, 2010).



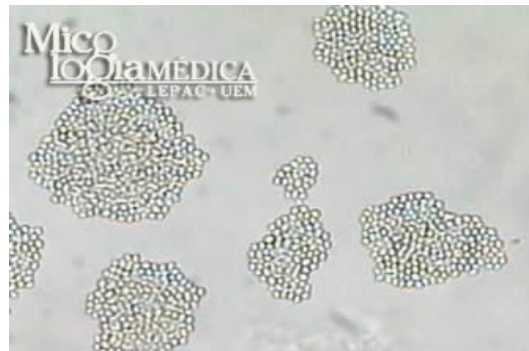
(a)



(b)



(c)



(d)

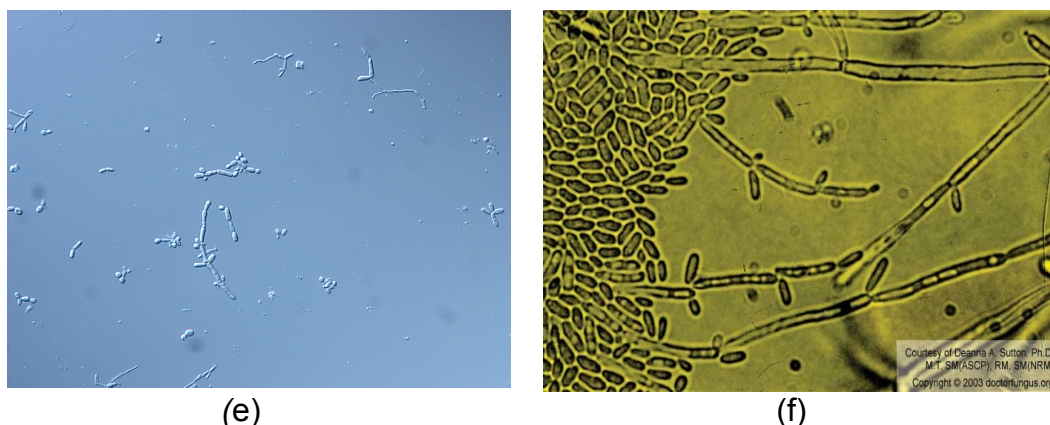


Figura 1: Principais leveduras do gênero *Candida* patogênicas ao homem. Microcultivo em lâmina. Aspectos microscópicos. (a) *Candida albicans* apresentando clamidosporos; (b) *Candida parapsilosis* apresentando pseudo-micélio abundante, consistindo de cadeias ramificadas de células alongadas. (c) *Candida tropicalis* apresentando células elipsoidais, pseudo-micélio abundante, porém pobre em brotamentos. (d) *Candida glabrata* caracteriza-se pela não apresentação de estruturas filamentosas; (e) *Candida guilliermondii* apresentando células em brotamento e subesféricas elipsoidais. (f) *Candida krusei* apresentando pseudo-hifas abundantes com moderados brotamentos.

http://www.doctorfungus.org/imageban/index_enlarge.pl

http://www.dac.uem.br/micologia/micoses_leveduras.php

http://biotechvnu.edu.vn/vtcc/components/com_virtuemart/shop_image/product/Candida_guillier_4876d97e353b5.jpg

4.3 Fatores de Virulência

A patogenicidade ou virulência de um microrganismo é definida como sua capacidade de determinar doença, e é medida por múltiplos fatores. Embora sejam determinados geneticamente, eles são expressos pelos microrganismos apenas quando existem condições ambientais favoráveis, tais como teor nutricional, atmosfera de oxigênio e temperatura (RODRIGUES, 2008).

Entre os principais fatores de virulência das espécies de *Candida* podem ser citados: a capacidade de crescer a 37°C; variabilidade fenotípica, pleomorfismo, cujo papel é importante nos processos iniciais de invasão tecidual (SIDRIM & ROCHA, 2004), a formação de hifas e pseudo-hifas, as quais representam um obstáculo para a fagocitose e permitem a fixação da levedura nos epitélios; a produção de fosfolipases e de proteinases que auxiliam na aderência da levedura à mucosa do hospedeiro e também facilitam a invasão fúngica; as mananas que promovem a

depressão da imunidade (MEDRANO, 2004). E, ainda, podem ser incluídas como fatores de virulência a produção de tubo germinativo e outras exoenzimas como lípases e hemolisinas (VIANI, 2007).

4.4 Fatores de risco para infecções causadas por *Candida* spp.

Inúmeros fatores ligados aos hospedeiros têm sido relacionados como facilitadores para o desenvolvimento de infecções ocasionadas por *Candida*. Entre os mais importantes citados na literatura estão: uso de antibacterianos, presença de cateter venoso central, nutrição parenteral total e internação prolongada em unidade de terapia intensiva (CHENG; YANG; YAO; et al., 2005; FRANÇA; RIBEIRO; QUEIROZ-TELLES, 2008).

Outros fatores de risco mencionados são: colonização, cirurgias abdominais, perfuração digestiva, hemodiálise, imunossupressão, neutropenia, lesão de mucosa, quimioterapia, uso de corticosteróides, bloqueador H₂, ventilação mecânica, dentre outros (MEDRANO, 2004; FRANÇA, 2006; GIOLO, SVIDZINSKI, 2010).

Segundo Pappas e colaboradores (2003), além desses fatores, outros merecem ser destacados como, extremos de idade, insuficiência renal, diabetes, radioterapia e intubação traqueal.

4.5 Sítios de Infecção

Os principais sítios de infecção acometidos por leveduras do gênero *Candida* são: corrente sanguínea e trato urinário. Estes dois sítios são abordados constantemente na literatura, sendo então discutidos nessa revisão.

O gênero *Candida* é a quarta causa mais prevalente de infecções nosocomiais da corrente sanguínea no Brasil, com uma incidência de 2,49 casos por mil internações hospitalares, e uma mortalidade bruta de 54% (MEDEIROS; LOTT; COLOMBO; et al., 2007). Esse alto percentual de mortalidade deve-se particularmente ao diagnóstico tardio e à gravidade das co-morbidades (COLOMBO,

GUIMARÃES, 2003; PAPPAS, REX, LEE, et al., 2003; FRANÇA, 2006). Estima-se nos Estados Unidos que dois terços das infecções sanguíneas provocadas por *Candida* são de origem nosocomial (PFALLER; DIEKEMA, 2007). Vale salientar, a relevância clínica dos casos de infecção de corrente sanguínea, complicação esta conhecida como candidemia ou candidíase hematogênica (VIANI, 2007). Na verdade, o termo candidíase hematogênica engloba um espectro amplo de situações clínicas, incluindo desde episódios isolados de candidemia até casos onde o fungo presente na corrente sanguínea dissemina-se para um ou vários órgãos do hospedeiro infectado (COLOMBO; NUCCI; PARK; et al., 2006).

Acredita-se que a maioria dos casos de candidemia seja adquirida por via endógena, pela tranlocação do patógeno através do trato gastrointestinal, local onde há colonização por *Candida* spp. em até 70% da população hígida. A maior parte das candidemias é precedida pelo evento da colonização pela mesma espécie de levedura, o que é considerado um fator de risco independente para o seu desenvolvimento (MATSUMOTO; GANDRA; RUIZ; et al.; 2002).

Infecções hematogênicas por *Candida* spp. também podem ser adquiridas por via exógena, por meio do contato das mãos de profissionais de saúde, com pacientes portadores de cateteres vasculares em posição central, implantes de próteses contaminadas, bem como pela administração parenteral de soluções contaminadas (PFALLER; DIEKEMA, 2007).

O termo candidúria, que não necessariamente envolve a presença de sinais e/ou sintomas de infecção urinária, pode ser definido como o crescimento de espécies do gênero *Candida* em culturas de urina coletadas por técnicas apropriadas. Trata-se de um evento muito freqüente entre pacientes expostos a fatores de risco, sendo que até 20% dos pacientes hospitalizados podem apresentar candidúria ao longo de sua internação, particularmente, pacientes em UTIs (COLOMBO; GUIMARÃES, 2007).

Apesar do predomínio de *C. albicans*, tem havido um aumento na incidência de espécies de leveduras não *albicans* como agentes de infecção do trato urinário, incluindo: *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. lusitaniae* e *C. guilliermondii* (OLIVEIRA; MAFFEI; MARTINEZ, 2001; BARBEDO; SGARBI, 2010).

Entre pacientes hospitalizados, vários fatores têm sido reconhecidos como relacionados a um maior risco para o desenvolvimento de candidúria: idade avançada, sexo feminino, antibioticoterapia de amplo espectro, o uso de corticosteróides e imunossupressores, presença de anormalidades do trato urinário, diabetes, sondagem vesical de demora, pós de cirurgias de grande porte e doenças malignas. Em relação à sondagem vesical de demora, o tempo de uso deste dispositivo parece ter relação direta com o risco de desenvolvimento de candidúria (LUNDSTROM; SOBEL, 2001).

4.6 Mudança na epidemiologia das candidíases

Embora *C. albicans* permaneça como a mais freqüente causa de fungemia e a mais predominante em sítios clinicamente importantes, alguns estudos publicados recentemente mostraram um aumento das outras espécies de *Candida* causando infecções significantes. Como por exemplo, em algumas populações pediátricas e pacientes internados em UTIs, *C. parapsilosis* foi a espécie predominante (NEU; MALIK; LUNDING; et al., 2009), bem como em um hospital terciário no Nordeste, essa mesma espécie e *C. tropicalis* foram as responsáveis pela maioria dos casos relacionados à infecções fúngicas (HINRICHSEN; FALCÃO; VILELLA, et al.; 2009). Nos estudos de Matsumoto e colaboradores (2002), dentre as 80 amostras de leveduras isoladas do sangue de pacientes e de cateter, a espécie mais prevalente foi *C. parapsilosis*.

Em estudo realizado por Hahn e colaboradores (2008), em um Hospital Universitário Mato-Grossense no período entre maio de 2006 a fevereiro de 2008, observou-se maior freqüência de *C. tropicalis*. Corroborando com esses dados, em que a *C. tropicalis* surge como a mais freqüente espécie dentre as não *albicans*, Oliveira e colaboradores (2001), descreveram um estudo no qual dos 100 casos relacionados com candidúria, 53 referem-se a *C. tropicalis*.

O aumento da fungemia por *C. glabrata* tem ocorrido em instituições com um maior número de pacientes leucêmicos e pós-transplantados de medula óssea que receberam profilaxia com o fluconazol. Nos EUA e Europa, *C. glabrata* tem sido a

segunda ou terceira espécie mais isolada de pacientes com infecções sistêmicas; no entanto, no Brasil, esta espécie e *C. krusei* representam apenas 9% de todas as leveduras isoladas (ZARDO; MEZZARI, 2004).

A mudança na etiologia das espécies de levedura, para alguns autores, está associada à pressão seletiva exercida pelo uso profilático do fluconazol para pacientes neutropênicos decorrente de quimioterapia, e o transplante de medula óssea (FRANÇA, 2006; BATISTA, 2009). Para outros autores, as razões referentes ao aumento de espécies de *Candida* não *albicans* em infecções hospitalares não são bem claras, mas podem estar relacionadas a múltiplos fatores, incluindo a população de pacientes, o uso de antimicrobianos, quimioterapia e doenças subjacentes (MATSUMOTO; GANDRA; RUIZ, 2002; BATISTA, 2009). Seguindo esse raciocínio, para Pfaller e Diekema (2007) uma possível explicação para a prevalência de *Candida* não *albicans* é a seleção das espécies mais resistentes pelo uso de antifúngicos. Além disso, a maioria dos estudos publicados ultimamente tem contado com vários kits comerciais para identificação de espécies e isso poderia ser o resultado de uma identificação precisa frente às diversas espécies de *Candida*.

Portanto, esses estudos mostram a necessidade de uma correta identificação dos isolados de *Candida* em nível de espécie para que o tratamento das candidíases seja realizado de forma correta e eficaz.

4.7 Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico correto das espécies envolvidas nas infecções fúngicas tem interesse não só epidemiológico, mas também clínico, uma vez que, as espécies de *Candida* não *albicans* caracterizam-se por apresentar particularidades em relação à sua sensibilidade a diversos antifúngicos (COLOMBO; GUIMARÃES, 2007). Do ponto de vista epidemiológico, as peculiaridades apresentadas por diferentes espécies de *Candida* justificam a necessidade de identificar as leveduras em nível de espécie quando tais microrganismos estão associados a doenças sistêmicas, para fins de monitoramento das taxas de infecção hospitalar bem como para identificação precoce de surtos de infecções por esse grupo (RUIZ, 2008).

Assim, para uma maior compreensão dos aspectos clínicos e epidemiológicos do gênero *Candida* provocando infecções humanas, faz-se necessário o uso de testes rápidos e eficazes para identificação destes microrganismos. Desta maneira, vários métodos de identificação de *Candida* spp. têm sido relatados, segundo o “Manual de Detecção e Identificação dos Fungos de Importância Médica”, escrito pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, em 2004:

- **Exame direto:** é usado para pele, unha, tecidos obtidos por biópsia, exsudatos espessos e outros materiais densos. Coloca-se uma gota de KOH (aquoso a 20%) em uma lâmina de microscopia, e sobre esta, uma porção da amostra a ser examinada. Cobre-se a preparação com uma lamínula e, para intensificar a clarificação, a mistura é aquecida ligeiramente, sobre a chama de um bico de Bunsen, sem deixar ferver, e assim observa-se ao microscópio óptico. O exame direto visa à observação de blastoconídios e pseudo-hifas (Figura 2). Em alguns casos, dependendo da amostra, pode-se usar as colorações de Gram, Giemsa, PAS, dentre outras.

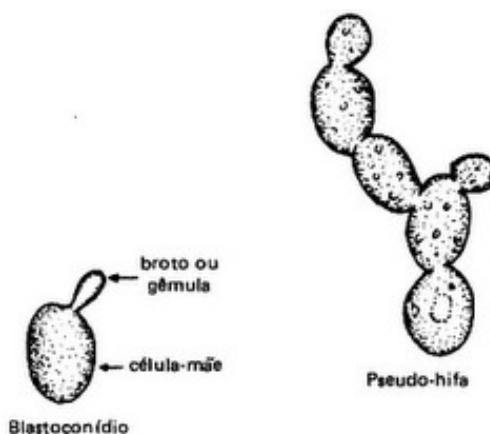


Figura 2: Esquema de blastoconídios e pseudo-hifas

http://2.bp.blogspot.com/_g70NKDrwGRU/R0cJX4PpIjI/AAAAAAAAATk/U4F5myRad70/S240/fungo2.gif

- **Cultura em ágar Sabouraud com cloranfenicol:** a amostra biológica, além do processamento para evidênciação pelo exame direto, deverá ser utilizada para isolamento do agente etiológico e observação da macromorfologia. Para tanto, deverá ser semeada sobre a superfície do meio de cultura sólido, seja em tubos de ensaio ou placas de Petri. Espécies do gênero *Candida* tendem a apresentar coloração branca ou creme, em colônias homogêneas de textura cremosa e superfície lisa (Figura 3).

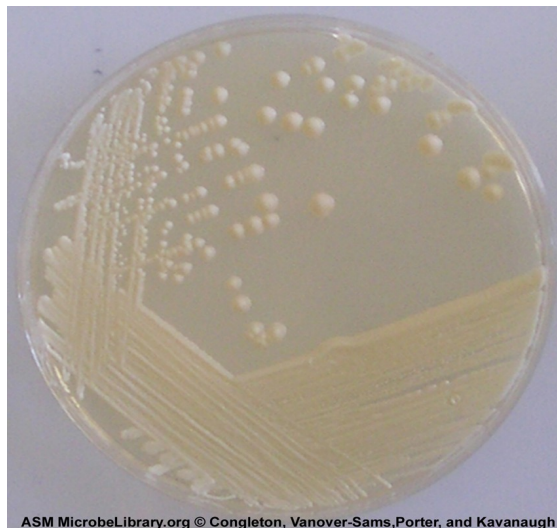


Figura 3: Colônias de *Candida* sp.: Placa de petri com ágar Sabouraud Dextrose e cloranfenicol, com crescimento em colônias homogêneas e coloração creme.

<http://www.microbelibrary.org/microbelibrary/files/cclimages/Articleimages>

- **Prova do tubo germinativo:** a partir de uma alçada da colônia isolada é feita uma suspensão em tubo de ensaio contendo 0,5 mL de soro humano (pode-se usar também soro estéril de bovino, cavalo ou coelho). Incuba-se a 37°C durante período máximo de 2 a 3 horas. Este prazo é importante porque, após esse período, outras espécies de *Candida*, além de *C. albicans*, formam também tubo germinativo. Depositar, então, uma gota da suspensão sobre

uma lâmina, cobrir com lamínula e examinar ao microscópio óptico com objetiva de 40 x. A presença de tubo germinativo, na forma de pequeno filamento que brota do blastoconídio, sem formar constrição com a célula-mãe, permite a identificação presuntiva de *C. albicans* (Figura 4).



Figura 4: Visualização ao microscópio de tubo germinativo. Indicado para diferenciação de *Candida albicans* e *Candida dubliniensis* das outras espécies de *Candida*.

http://www.dac.uem.br/micologia/imagens/img_micoses/candida_albicans_tubo_germinativo.jpg

- **Prova do microcultivo em lâmina:** possibilita o estudo micromorfológico das leveduras em meio de ágar-fubá-Tween 80. A técnica baseia-se no princípio de que a incubação neste meio estimula a produção de conídios e filamentação, sendo possível sugerir a espécie por meio do estudo da presença e disposição dos blastoconídios e pseudo-hifas. A presença de pseudo-hifas e hifas hialinas, septadas e ramificadas é característica do gênero *Candida*, e se houver formação de clamidósporos (clamidoconídios), indica presença de *C. albicans* (Figuras 1 e 5).



Figura 5: Microcultivo em lâmina. Placa de petri contendo suporte, lâmina, lamínula, ágar fubá e algodão com água destilada estéril.

http://www.pgodoy.com/imagensmsuperf/isup_Microcultivo.jpg

- **CHROMagar *Candida***: meio de isolamento cromogênico que possibilita a identificação presuntiva das espécies do gênero *Candida*, como também facilita o reconhecimento de culturas mistas. Seu princípio é a produção de cor nas colônias, por reações enzimáticas específicas, com um substrato cromogênico do meio. *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. krusei* geram, respectivamente, colônias de coloração verde, azul e rosa rugosa, e as demais, coloração branca a rosa (Figura 6).

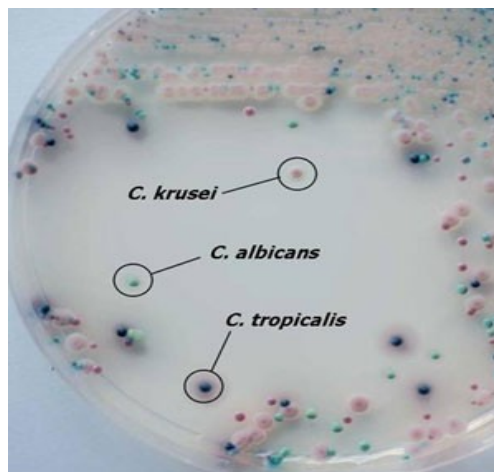


Figura 6: Meio CHROMagar *Candida*. Apresenta colônias com colorações diferentes, de acordo com cada espécie. *Candida albicans*: cor verde; *Candida tropicalis*: cor azul; *Candida krusei*: cor rosa.

<http://www.frilabo.pt/fcms/images/stories/Candida.jpg>

- **Provas bioquímicas:** são divididas em assimilação (auxanograma) e fermentação (zimograma). No auxanograma, diferentes fontes de carbono mais as de nitrogênio são dispostas em alíquotas sobre a placa de Petri onde a levedura foi semeada previamente. Após incubação à temperatura ambiente ou 25°C, pelo período de uma semana, a levedura irá assimilar e crescer ou não em volta de determinadas fontes, de acordo com o metabolismo característico da sua espécie. A leitura é feita pelo halo de turvação resultante do crescimento, e indica prova de assimilação positiva para a respectiva fonte (Figura 7). Para o zimograma, diversas fontes de carboidratos são colocadas em tubos respectivos, contendo meio básico líquido. A levedura é semeada em cada tubo e, após um período de até 15 dias a 25°C, a fermentação é revelada por formação de bolhas de gás, observadas dentro de tubos de Durhan, colocados previamente, durante a preparação do meio básico. Os resultados do auxanograma e do zimograma são comparados a tabelas existentes na literatura; assim, diferentes espécies possuem distintos perfis de assimilação e fermentação.



Figura 7: Prova bioquímica de auxanograma. Placa de petri indicando diferentes halos de turvação de acordo com a assimilação de Carbono e Nitrogênio que determinadas leveduras realizam.

<http://www.scielo.org/ve/img/fbpe/rsvm/v23n1/art11fig2.jpg>

- **Sistemas manuais e automatizados:** baseiam-se, essencialmente, em provas de assimilação de carboidratos, porém os fabricantes, em geral, recomendam a realização de provas adicionais, como análise macro e micromorfológica. Os sistemas manuais mais conhecidos são o API 20 AUX® (Figura 8), o ID 32C®, e o AUXACOLOR®. Esses sistemas consistem em galerias plásticas contendo microcúpulas com carboidratos desidratados, onde se inocula a suspensão da levedura e incuba-se sob temperatura e tempo adequados, e as provas positivas podem ser traduzidas pela turvação das microcúpulas ou pela mudança de sua coloração, sendo o resultado comparado com um banco de dados fornecido pelo fabricante.
- Os métodos automatizados mais difundidos são o Microscan® e o Vitek®. Trata-se de sistemas controlados por computador, que incubam painéis contendo os substratos desidratados, os quais são reidratados com a suspensão da levedura, e os resultados das provas bioquímicas são automaticamente interpretados (Figura 9).

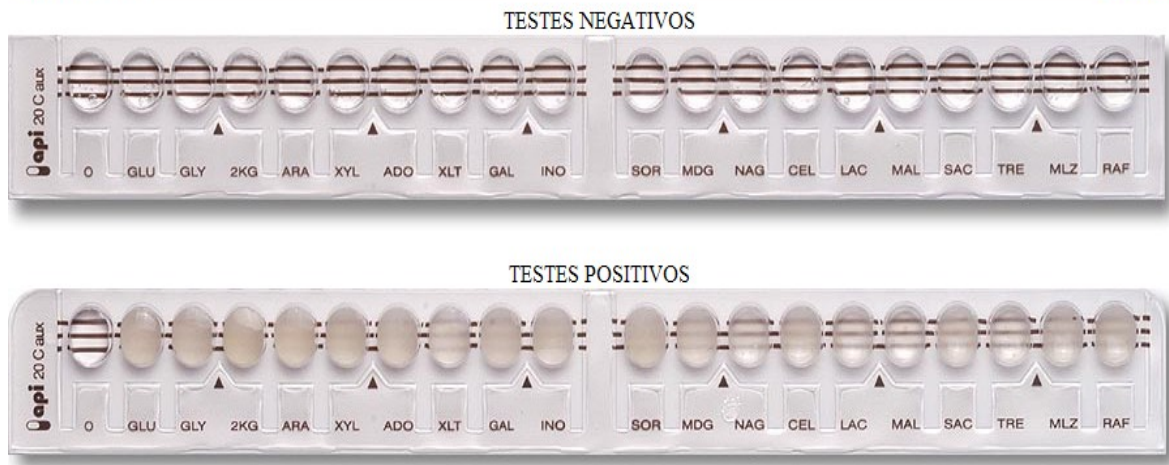


Figura 8: API 20 AUX® - Teste comercial de assimilação de açúcares *in vitro* para identificação taxonômica de espécies de *Candida* não *albicans*.

<http://www.biomerieux.pt/upload/API12215.jpg>



Figura 9: Vitek ® - método automatizado para identificação de leveduras, no qual utiliza-se painéis com diferentes substratos desidratados.

http://www.biomerieux-diagnostics.com/upload/vitek_2_blue_solo_side_masked_detoure_copie2.jpg

- **Técnicas de Biologia Molecular aplicadas ao estudo das leveduras do gênero *Candida*:** Espécies do gênero *Candida* apresentam variações na sua composição genômica que podem ser determinadas por procedimentos de análise genômica. Estes procedimentos são úteis quando se quer determinar a identidade da cepa presente no ambiente hospitalar ou que

tenha isolada de pacientes internados, e assim associá-las aos processos infecciosos (MALUCHE; SANTOS, 2008). Dentre as diversas técnicas de Biologia Molecular empregadas na obtenção de ácido nucléico das espécies de *Candida* podem ser citadas: eletroforeses em campo pulsátil (Pulsed-Field Gel Electrophoresis – PFGE), polimorfismo de comprimento nos fragmentos de restrição do rDNA/rRNA (Restriction Fragment Length Polymorphism – RFLP) e polimorfismo do DNA aleatoriamente amplificado (Random Amplified Polymorphic DNA – RAPD) (MEDRANO, 2004). Estas técnicas são freqüentemente combinadas com a transferência eletroforética de DNA para membranas de celulose e posterior hibridização com oligonucleotídeos específicos para determinar o polimorfismo genético da amostra (MALUCHE; SANTOS, 2008).

4.8 Tratamento

Os principais grupos de antifúngicos com ação sobre *Candida* spp., de uso no Brasil, são os poliênicos, como a anfotericina B, e os azólicos como cetoconazol e miconazol (imidazólicos) ou itraconazol, fluconazol e voriconazol (triazólicos) (VIANI, 2007; RUIZ, 2008).

A anfotericina B tem sido considerada o antifúngico mais efetivo, possui atividade fungicida de largo espectro, tanto *in vivo* quanto *in vitro*, porém a sua formulação endovenosa tem seu uso limitado devido à alta toxicidade associada à disfunção renal. É considerada droga de primeira escolha para o tratamento de candidíase sistêmica em crianças (PAPPAS; REX; LEE, et al., 2003). Ela age diretamente no ergosterol, um constituinte da membrana celular do fungo, aumentando sua permeabilidade e assim conduzindo a lise e morte celular. Não é absorvida por via oral, podendo ser administrada somente por via parenteral. Possui efeito nefrotóxico, e hepatotóxico, entre outros (MOREIRA, 2005).

Fluconazol e voriconazol são membros da família dos azóis, sendo o primeiro um composto triazólico, e o segundo um derivado sintético do primeiro. O fluconazol,

uma droga menos tóxica que a anfotericina B, vem sendo a melhor alternativa como droga de escolha no tratamento de candidemia e várias infecções invasivas causadas por *Candida* spp. em pacientes neutropênicos (RUIZ, 2008). Infecções urinárias causadas por leveduras sensíveis ao fluconazol devem ser tratadas com este triazólico, visto que este antifúngico possui boa penetração no trato urinário (COLOMBO; GUIMARÃES, 2007). O aumento da ocorrência de espécies de *Candida* spp. potencialmente resistente às drogas azólicas, levou ao desenvolvimento de novas drogas antifúngicas como o voriconazol, que apresenta uma atividade de amplo espectro. Esta droga é um novo derivado triazólico, mais solúvel que o fluconazol e vem mostrando resultados promissores contra espécies de *Candida* spp. resistentes ao fluconazol (PFALLER; DIEKEMA, 2007), sendo também considerado um fármaco seguro para os neonatos (BATISTA, 2009).

A ação dos azóis está baseada na inibição da enzima responsável pela síntese de ergosterol na membrana celular do fungo. A enzima lanosterol 14 α demetilase juntamente com o citocromo P-450, que estão envolvidos na biossíntese do ergosterol, quando inibidos pelo antifúngico, alteram a estrutura e função da membrana fúngica, causando significativa inibição do crescimento do fungo. Esses antifúngicos podem ser administrados por via oral ou intravenosa, sendo absorvidos pelo trato gastrointestinal. (MOREIRA, 2005). Efeitos colaterais menos sérios e de fácil administração tem tornado os azólicos drogas bastante atrativas. Com exceção do cetoconazol, o uso de imidazólicos está restrito ao tratamento de micoses superficiais, enquanto os triazólicos têm aplicações no tratamento de várias infecções fúngicas superficiais e sistêmicas (ZARDO, MEZZARI, 2004).

Assim, a escolha terapêutica inicial depende do estado clínico do paciente, da presença de insuficiência renal, do conhecimento da espécie de *Candida* e, especialmente, quanto à sensibilidade da levedura às drogas antifúngicas (BATISTA, 2009).

4.9 Prevenção

A prevenção de infecção hospitalar fúngica é semelhante à de muitas outras infecções nosocomiais, que consiste em adotar de medidas simples como a conscientização e a responsabilidade para o problema, realização e indicação precisa dos procedimentos de risco e isolamentos, uso prudente dos antimicrobianos, vigilância constante com a pronta detecção de surtos, e a mais importante, que é a sempre presente lavagem das mãos, que se sobrepõe a qualquer medida mais sofisticada como fluxo laminar, máscaras especiais, descontaminação seletiva, dentre outras (CARVALHO; MARQUES, 1999).

De acordo com Pfaller e Diekema (2007) o controle de infecção deve envolver três estratégias, sendo a primeira a implementação de programas intensivos para maximizar a adesão dos profissionais de saúde na higienização das mãos. Afinal, este é um mecanismo primário que também reduz o risco de transmissão de agentes infecciosos e que há décadas os profissionais do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) advogam nessas instituições. Assim, produtos como o álcool e a clorexidina são utilizados nas mãos dos profissionais de saúde para matar as espécies de *Candida* que colonizam as mãos destas pessoas. Em segundo lugar, estratégias para melhorar a adesão às recomendações vigentes para a colocação e cuidados de cateteres venosos centrais são igualmente necessárias. Visto que estudos realizados por Coopersmith e colaboradores (2002) comprovaram que ao adotar medidas corretas no manuseio dos cateteres houve uma redução de candidemia relacionada a este aparato em pacientes internados em UTIs. Por fim, deve haver um controle no uso de antimicrobianos. Sabe-se que o uso de antibióticos aumenta a colonização intestinal por espécies de *Candida*, potencializando o fenômeno de translocação. O uso prudente e racional destes agentes pode constituir medida eficaz de prevenção de candidemia.

Além das medidas de prevenção mencionadas, tendo em vista as dificuldades diagnósticas nas infecções fúngicas, assim como os altos índices de mortalidade associados ou atribuídos a estas complicações, a profilaxia com drogas antifúngicas tem sido questionada. Embora, a profilaxia antifúngica tenha efetividade comprovada em pacientes neutropênicos de alto risco, a profilaxia antifúngica em

pacientes críticos internados em UTIs clínica e cirúrgica ainda é assunto de muita controvérsia (COLOMBO; GUIMARAES, 2003).

5. Conclusões

Este estudo demonstrou que a ocorrência de leveduras do gênero *Candida* em ambientes hospitalares tornou-se um fator adicional de risco à saúde dos pacientes internados e também dos profissionais.

Verificou-se como principal agente etiológico das infecções hospitalares fúngicas a *C. albicans*, não deixando de evidenciar as espécies de *Candida* não *albicans*, como a *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii* e a *C. krusei*, que são sempre mencionadas nos estudos pesquisados. E ainda, foi observado como principal fator relacionado a estas infecções a antibioticoterapia prévia.

Constatou-se nesse estudo que os principais sítios de infecção acometidos por *Candida* spp. foram a corrente sanguínea e o Trato Urinário, sendo o alvo de diversas pesquisas acerca do assunto.

Com relação ao diagnóstico, mostrou-se nessa revisão a relevância de um diagnóstico correto, em nível de espécie, para fins terapêuticos adequados e conhecimentos epidemiológicos.

Embora o controle, as descobertas e a vigilância das infecções hospitalares tenham evoluído nos últimos anos, ainda há muito que fazer. Adotar medidas de higienização, a constante vigilância, a educação continuada dos profissionais e ter um controle mais rigoroso dos procedimentos de limpeza constituem o caminho para reduzir as taxas de infecção hospitalar.

6. Referências Bibliográficas

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Detecção e Identificação dos Fungos de Importância Médica. Módulo VII. 2004. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/microbiologia/mod_7_2004. Acessado em: 30 dez. 2010.
- BARBEDO, L.S; SGARBI, D,B,G. Candidíase. **DST – Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, v. 22, n. 1, p. 23-38, 2010.
- BATISTA, G. C. M. Perfil Fenotípico e Genotípico de leveduras isoladas da cavidade oral, sangue e cateter de neonatos internados em unidade de terapia intensiva neonatal de Hospital Terciário de São Paulo. **Dissertação**. Instituto de Ciências Biomédica, USP, 2009.
- CAMARGO, F.P; ALVES, I.A; PARLOW, M.S; GOULART, L.S. Isolamento de *Candida* sp. da Mucosa Vaginal de Mulheres Atendidas em um Serviço de Ginecologia do Município de Santo Ângelo – RS. **NewsLab**. Edição 87, 2008.
- CARVALHO, E. S; MARQUES, S. R. Infecção Hospitalar em Pediatria. **Jornal de Pediatria**, v. 75, n. 1, 1999.
- COLOMBO, A. L; GUIMARÃES, T. Candidúria: uma abordagem clínica e terapêutica. **Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 3, p. 332-337, 2007.
- COLOMBO, A.L; NUCCI, M; PARK, B.J; NOUER, S.A. Epidemiology of Candidemia in Brazil: a Nationwide Sentinel Surveillance of Candidemia in Eleven Medical Centers. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 44, n.8, p.2816-2823, 2006.

- COOPERSMITH, C. T. L; REBMANN, J. E; ZACK, M. R. Effect of an education program on decreasing catheter-related bloodstream infections in the surgical intensive care units. **Critical Care Medical**, v. 30, p. 59-64, 2002.
- CHENG, M.F; YANG, Y.M; YAO, T.J; LIN, C.Y; LIU, J.S; et al. Risk factors for fatal candidemia caused by *Candida albicans* and non-*albicans Candida* species. **BMC Infectious Diseases**, v.22, n. 5, p. 1-5, 2005.
- FRANÇA, J.C.B. Estudo das Candidemias no Hospital de Clínicas no Período de Janeiro de 2001 a dezembro de 2004. **Dissertação**. Universidade Federal do Paraná, 2006.
- FRANÇA, J.C.B; RIBEIRO, C.E.L; QUEIROZ-TELLES, F. Candidemia em um hospital terciário brasileiro: incidência, frequência das diferentes espécies, fatores de risco e suscetibilidade aos antifúngicos . **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.41, n. 1, p.23-28, 2008.
- GIOLO,M. P; SVIDZINSKI, T. I. E. Fisiopatogenia, epidemiologia e diagnóstico laboratorial da candidemia. **Journal Brazilian Patological Medical Laboratory**, v. 46, n. 3, p. 225-234, 2010.
- HAHN, R.C; PRADO, K.S; DIAS, L.B; et al. Candidíase em um Hospital Universitário Mato-Grossense: Incidência, Frequência das Diferentes Espécies e Suscetibilidade aos Antifúngicos. **Prática Hospitalar**, Ano X, n. 60, p. 69-72, 2008.
- HINRICHSEN, S. L; FALCÃO, E; VILELLA, T. A. S; et al. *Candida* isolates in tertiary hospitals in Northeastern Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 40, n. 2, p. 325-328, 2009.
- LUNDSTROM, T; SOBEL, J. Nosocomial candiduria: a review. **Clinical Infectious Diseases**, v. 32, p. 1602-1607, 2001.

- MALUCHE, M.E; SANTOS, J.I. *Candida* sp. e Infecções Hospitalares: aspectos epidemiológicos e laboratoriais. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 40, n. 1, p. 65-67, 2008.

- MAROL, S; YUCESYOY, M. Molecular epidemiology of *Candida* species isolated from clinical specimens of intensive care unit patient. **Mycoses**. Berlin, v. 51, n. 1, p.40-49, 2008.

- MATSUMOTO, F. E; GANDRA, R. F; RUIZ, L. S; et al. Yeasts isolated from blood and catheter in children from a Public Hospital of São Paulo, Brazil. **Mycopathologia**, v. 154, n. 2, p. 63-69, 2002.

- MOREIRA, D. Candidíase vulvovaginal: investigação dos aspectos epidemiológicos, fatores associados à virulência e sensibilidade aos antifúngicos, SP. **Dissertação**. ICB-USP, 2005.

- MONTELLI, A.C; SERAFIM, N. M. B; GUT, A. L; BOAS, P. J. F. Considerações sobre infecção hospitalar e seu controle no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. **Âmbito Hospitalar**, v. 14, n. 155, p. 9-14, 2002.

- MEDEIROS, E.A.S; LOTT, T.J; COLOMBO, A.L; GODOY, P; COUTINHO, A. P; et al. Evidence for Pseudo-Outbreak of *Candida guilliermondii* Fungemia in a University Hospital in Brazil. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 45, n. 3, p.942-947, 2007.

- MEDRANO, D.J.A. Perfil de Sensibilidade e Genotipagem de Leveduras Isoladas de Pacientes com Candidemia em dois Hospitais de Referência Terciária de Fortaleza-Ceará. **Dissertação**. Universidade Federal do Ceará. 2004.

- NEU, N; MALIK, M; LUNDING, A; et al. Epidemiology of Candidemia at a Children's Hospital, 2002 to 2006. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 28, n. 9, p. 806-809, 2009.

- OLIVEIRA, R. D. R; MAFFEI, C. M. L; MARTINEZ, R. Infecção urinária hospitalar por leveduras do gênero *Candida*. **Revista Assistência Médica Brasileira**, v.47, n. 3, p. 231-235, 2001.

- PAULA, C.R; MONTELLI, A.C; RUIZ, L.S; BATISTA, G.C.M; et al. Infecção Hospitalar Fúngica: Experiência em Hospitais Públicos de São Paulo. **Prática Hospitalar**, Ano IX, n. 52, 2007.

- PAPPAS, P. G; REX, J. H; LEE, J; et al. Mycoses Study group a prospective observational study of Candidemia, epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. **Clinical Infectious Diseases**, v. 37, p. 634-643, 2003.

- PFALLER, M.A; DIEKEMA, D.J. Epidemiology of Invasive Candidiasis: a Persistent Public Health Problem. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 20, n.1, p. 133-163, 2007.

- RODRIGUES, M. L. T. Avaliação de Métodos para testes de susceptibilidade in vitro de enxaguantes bucais frente a espécies do gênero *Candida*. **Dissertação**. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, USP, 2008.

- RUIZ, L.S; SUGIZAKI, M.F; MONTELLI, A.C; MATSUMOTO, F.E; PIRES, P.F.C; SILVA, B.C.M; SILVA, E.H; GAMBALE, W; GONÇALVES DA SILVA, E; AULER, M.E; PAULA, C.R. Fungemia by yeasts in Brazil: occurrence and phenotyp study of strains isolated at the Public Hospital, Botucatu, São Paulo. **Journal Mycology Medical**, v.15, p. 13-21, 2005.

- SIDRIM, J. J. C; ROCHA, M. F. G. **Micologia médica à luz de autores contemporâneos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 200- 266, 2004.

- VIANI, P. R. C. *Candida* provenientes de Infecção Hospitalar isoladas de pacientes internados em Hospital Infantil do Estado de São Paulo e avaliadas por marcadores fenotípicos. **Dissertação**. Instituto de Ciências Biomédica, USP, 2007.

-ZARDO, V; MEZZARI, A. Os antifúngicos nas infecções por *Candida sp*. **NewsLab**. Ed. 63, 2004.

- **Sites pesquisados**

http://www.doctorfungus.org/imageban/index_enlarge.pl. Acesso: 1 jun. 2010.

http://www.dac.uem.br/micologia/micoses_leveduras.php Acesso: 1 jun. 2010.

http://biotechvnu.edu.vn/vtcc/components/com_virtuemart/shop_image/product/Candida_guillier_4876d97e353b5.jpg Acesso: 1 jun. 2010.

http://2.bp.blogspot.com/_g70NKDrwGRU/R0cJX4PpljI/AAAAAAAAATk/U4F5myRad70/S240/fungo2.gif Acesso: 3 jan. 2011.

<http://www.microbelibrary.org/microbelibrary/files/cclImages/Articleimages>
Acesso: 3 jan. 2011.

http://www.dac.uem.br/micologia/imagens/img_micoses/candida_albicans_tubo_germinativo.jpg Acesso: 3 jan. 2011.

http://www.pgodoy.com/imagenssuperf/isup_Microcultivo.jpg Acesso: 4 jan. 2011.

<http://www.frilabo.pt/fcms/images/stories/Candida.jpg> Acesso: 3 jan. 2011.

<http://www.scielo.org.ve/img/fbpe/rsvm/v23n1/art11fig2.jpg> Acesso: 3 jan. 2011.

<http://www.biomerieux.pt/upload/API12215.jpg> Acesso: 3 jan. 2011.

http://www.biomerieuxddiagnostics.com/upload/vitek_2_blue_solo_side_masked_detoure_copie2.jpg Acesso: 3 jan. 2011.