

**Filipe A. Mesquita Oliveira**

**INFECÇÕES OPORTUNISTAS CAUSADAS POR LEVEDURAS DO GÊNERO  
CANDIDA SP. EM PACIENTES IMUNOCOMPROMETIDOS**

**Trabalho de conclusão de curso  
apresentado à Universidade  
Federal de Minas Gerais como  
parte das exigências do curso  
de Especialização em  
Microbiologia para obtenção do  
título de Especialista em  
Microbiologia.**

**Orientadora: Prof. Dra. Susana  
Johann**

**BELO HORIZONTE**

**2012**

## SUMÁRIO

<b>RESUMO</b> .....	4
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	5
<b>2 JUSTIFICATIVA</b> .....	6
<b>3 OBJETIVO GERAL</b> .....	7
3.1 Objetivos Específicos.....	7
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	8
<b>5 LEVEDURAS</b> .....	9
5.1 GÊNERO CANDIDA .....	9
5.2 CANDIDAS NÃO ALBICANS .....	11
<b>6 IMUNOCOMPROMETIDOS</b> .....	13
<b>7 DIAGNÓSTICO</b> .....	14
<b>8 TRATAMENTO</b> .....	16
<b>9 PREVENÇÃO</b> .....	18
<b>10 CONCLUSÃO</b> .....	19
<b>11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	20

## RESUMO

Nos últimos anos, a incidência de infecções causadas por leveduras sofreram um aumento significativo, nomeadamente em pacientes com o sistema imune comprometido, como o caso de doentes transplantados e indivíduos infectados pelo HIV. Além disto, fatores contribuem para este aumento como à maior agressividade no tratamento de neoplasias, o uso de antibióticos de largo espectro e procedimentos cirúrgico tais como transplantes de órgãos sólidos e transplante de medula óssea também estão diretamente ligados ao comprometimento do sistema imunológico dos pacientes.

As espécies de *Candida* constituem o grupo mais importante de patógenos fúngicos oportunistas. Todas as espécies dessa família possuem formas de leveduras ovaladas e produzem brotamentos ou blastoconídeos, também podem produzir pseudo-hifas e hifas verdadeiras.

Candidíase é a infecção causada pela levedura do gênero *Candida* podendo ocorrer em diversos sítios como a pele, trato gastrointestinal, cavidade oral, vagina entre outros, essas infecções são mais comuns em pacientes imunocomprometidos. A espécie mais comum é a *Candida albicans* que expressa vários fatores de virulência que contribuem para a patogênese. Esses fatores incluem biomoléculas de acolhimento e reconhecimento (adesinas) que servem para se aderir na célula do hospedeiro ou em superfícies abióticas, morfogênese ( transição reversível entre células leveduriformes e filamentosas), além de enzimas como proteases e fosfolipases. Além disso, a mutação fenotípica é acompanhada de mudanças na expressão gênica. A capacidade de mutar pode gerar células com flexibilidade a adaptações no organismo do hospedeiro e à tratamentos contra a infecção.

O diagnóstico das infecções causadas por leveduras no laboratório clínico deve incluir a observação direta de amostras clínicas para a pesquisa de estruturas fúngicas. *Candida albicans* é a espécie mais encontrada causando infecções, a cultura celular é um importante método diagnóstico considerado como “padrão ouro” no diagnóstico das infecções por leveduras do gênero *Candida*.

## 1 INTRODUÇÃO

A micologia médica é a ciência especializada em estudar os fungos e as enfermidades causadas por estes. Esta é uma área que se encontra em fase de expansão em consequência da emergência de novos fungos patogênicos causadores de enfermidades tanto no homem quanto nos animais (SIDRIM et al, 2010).

Nos últimos anos, a incidência de infecções causadas por leveduras sofreram um aumento significativo, nomeadamente em pacientes com o sistema imune comprometido, como o caso de doentes transplantados e indivíduos infectados pelo HIV. Além disto, fatores contribuem para este aumento como à maior agressividade no tratamento de neoplasias, o uso de antibióticos de largo espectro e procedimentos cirúrgico tais como transplantes de órgãos sólidos e transplante de medula óssea também estão diretamente ligados ao comprometimento do sistema imunológico dos pacientes (WILLIAMS et al, 2000).

A maioria das infecções hospitalares ocorre em pacientes imunocomprometidos, sendo a maior causa de mortalidade entre eles. Estas infecções são chamadas de oportunistas por aproveitarem desta deficiência do sistema imunológico para se instalarem. Dos fungos considerados como patógenos humanos o gênero *Candida* está entre os mais frequentes (LEVITZ et al, 2005).

A espécie *Candida albicans* é a mais comum isolada de infecções humanas e é considerada uma das espécies mais patogênicas para o ser humano, causando um elevado número de infecções oportunistas (BAILLIE et al, 1998).

## 2 JUSTIFICATIVA

Este trabalho visa à compreensão das infecções oportunistas em pacientes imunocomprometidos causadas por leveduras do gênero *Candida*, bem como a importância da prevenção das mesmas. Este trabalho também enfoca a dificuldade no diagnóstico das infecções que se fazem presentes cada vez mais nos dias de hoje.

### **3 OBJETIVO GERAL**

O presente trabalho visa realizar uma revisão bibliográfica enfatizando a relevância das infecções oportunistas causadas por leveduras do gênero *Candida* em pacientes imunocomprometidos levando em consideração a importância do diagnóstico correto destas patogenias.

#### **3.1 Objetivos Específicos**

1. Definir leveduras
2. Descrever os fatores que influenciam nas infecções por leveduras
3. Descrever os métodos de diagnóstico utilizados atualmente
4. Descrever os métodos de prevenção destas infecções

#### **4 METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão bibliográfica sobre infecções oportunistas causadas por leveduras do gênero *Candida* em pacientes imunocomprometidos. Para isto, realizou-se busca eletrônica nas bases de dados LILACS e SciELO. Como estratégia de busca foram utilizadas as seguintes palavras chave: leveduras, infecções, candidemias, imunocomprometidos, antifúngicos, *Candida*.

## 5 LEVEDURAS

Levedura é a designação dada a um tipo de fungo unicelular, o termo levedura tem origem etimológica na palavra latina “levare” que significa crescer ou fazer crescer. As leveduras, como os bolores, são fungos, que se diferenciam pela sua forma, colônias cremosas semelhantes as das bactérias. (SELITRENNIKOFF et al, 2001). Muitas espécies de leveduras constituem uma população normal da microbiota humana, seu número varia de acordo com o sítio. A maioria das leveduras produz colônias glabras, de coloração branca ou bege, textura cremosa e superfície lisa (SIDRIM et al, 2010)

Segundo Kantarcioglu et al, 2002, estas leveduras apresentam a habilidade de passar da condição de comensal a patogênica quando sob condições favoráveis no hospedeiro, dependendo para isso de diversos fatores de virulência, incluindo a secreção de enzimas hidrolíticas como proteases.

### 5.1 GÊNERO *CANDIDA*

Muitas leveduras antes tidas como não patogênicas, hoje são apontadas como causas de infecções em pacientes (SIDRIM et al, 2010). Langenbeck em 1839 foi o primeiro a observar a mais importante levedura patogênica ao homem, hoje conhecida como *Candida albicans*.

As espécies de *Candida* constituem o grupo mais importante de patógenos fúngicos oportunistas. Todas as espécies dessa família possuem formas de leveduras ovaladas e produzem brotamentos ou blastoconídeos, também podem produzir pseudo-hifas e hifas verdadeiras, exceto a espécie *Candida glabrata* (GABLERI et al., 2008).

Candidíase é a infecção causada pela levedura do gênero *Candida* podendo ocorrer em diversos sítios como a pele, trato gastrointestinal, cavidade oral, vagina entre outros, essas infecções são mais comuns em pacientes imunocomprometidos. A espécie mais comum é a *Candida albicans* que expressa vários fatores de virulência que contribuem para a patogênese. Esses fatores incluem biomoléculas de acolhimento e reconhecimento (adesinas) que servem para se aderir na célula do



hospedeiro ou em superfícies abióticas, morfogênese (transição reversível entre células leveduriformes e filamentosas), além de enzimas como proteases e fosfolipases. Além disso, a mutação fenotípica é acompanhada de mudanças na expressão gênica. A capacidade de mutar pode gerar células com flexibilidade a adaptações no organismo do hospedeiro e à tratamentos contra a infecção (GHANNOUM et al. 1990).

A quebra do equilíbrio entre as leveduras do gênero *Candida* e a microbiota do hospedeiro propicia o estabelecimento da candidíase. Esta levedura apresenta como principais fatores de virulência: a aderência, dimorfismo (formação de micélio), variabilidade fenotípica, produção de toxinas e enzimas extracelulares (CARDONA et al., 2002).

As manifestações clínicas das infecções fúngicas causadas pelo gênero *Candida* vão desde infecções da mucosa até disseminações envolvendo múltiplos órgãos. A resposta imune é determinante para o tipo de infecção que essa levedura acarretará. A queda da imunidade celular costuma estar associada a infecções mais graves, enquanto a disseminação hematogênica pode ocorrer a partir de anormalidades anatômicas como o uso de próteses valvares e cateteres (VAZQUEZ, 2003).

A aderência se deve as características químicas e estruturais da parede celular, já a formação de pseudo-hifas e a rapidez com que pode variar sua morfologia são características de infecciosidade (CHANG et al., 2000).

O desenvolvimento de micélio pelas espécies da *Candida* também favorece sua infecções em decorrência da variabilidade antigênica da superfície e do formato do micélio que propicia maior aderência, dificultando a ação fagocitária pelo sistema imune (GHANNOUM, 1990).

*Candida albicans* é, sem dúvida a espécie mais frequente isolada em infecções superficiais e invasivas em diferentes sítios anatômicos. *C. albicans* é uma levedura com potencial patogênico bastante conhecido, apresentando como principais fatores de patogenicidade e virulência a capacidade de aderência a diferentes mucosas e epitélios, o dimorfismo com produção de estruturas filamentosas que auxiliam a invasão tissular, a termotolerância significativa, e a produção de enzimas como proteinases e fosfolipases (DIGNANI, 2003).

*Candida albicans* é um importante patógeno que infecta os seres humanos. É uma levedura versátil em relação a sua capacidade de sobreviver como comensal

em vários sítios anatômicos distintos, cada um com sua gama de particularidades. Esta versatilidade significa que a vasta gama de doenças causadas por *Candida albicans* excede a de outros micro-organismos comensais. A bactéria *Escherichia coli*, por exemplo, coloniza o intestino de seres humanos, mas só encontra-se transitoriamente na cavidade oral e raramente na mucosa vaginal, ao contrário da *Candida albicans*, que vive como um micro-organismo comensal em cada um desses sítios citados, colonizando e causando doenças quando encontrar oportunidade. Em superfícies de mucosas a limitação de nutrientes e a concorrência entre fungos e bactérias (microbiota) geram uma seleção e resultam na eliminação de microrganismos menos adaptados (GHANNOUM et al. 1990).

Do ponto de vista taxonômico são reconhecidas cerca de 200 espécies de leveduras do gênero *Candida*, das quais 10% são as que mais frequentemente causam infecções nos seres humanos. Destas a *Candida albicans* é a espécie mais descrita como responsável por infecções hospitalares. As espécies não albicans, tais como: *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. kefyr* e *C. guilliermondii* podem também causar infecções em imunocomprometidos (PFALLER, 1996).

Infecções sistêmicas causadas por leveduras, principalmente as do gênero *Candida* são cada vez mais freqüentes em pacientes imunocomprometidos, com aproximadamente 20 espécies reconhecidamente patogênicas destacando-se *Candida albicans*, *Candida tropicalis* e *Candida glabrata* (COLOMBO e GUIMARÃES, 2003). Sendo consideradas de difícil diagnóstico com altas taxas de morbidade e mortalidade, apesar das terapias antifúngicas (RICHARDSON e LASS-FLORL, 2008).

## **5.2 CANDIDA NÃO ALBICANS**

*Candida tropicalis* possui considerável potencial biológico como agente oportunista quando o hospedeiro encontra-se neutropênico, quando há supressão da flora bacteriana pelo uso de antibióticos e estresse na mucosa do sistema digestivo. *C. tropicalis* tem sido apontada como a segunda espécie de *Candida* mais presente em candidemias em pacientes com câncer sendo sua frequência maior em leucemias (WINGARD, 1995).

*Candida parapsilosis* apresenta-se como uma importante espécie causadora de fungemias no ambiente hospitalar (PFALLER, 1996). Sua ocorrência é ainda maior em crianças e recém-nascidos prematuros internados em unidades de terapia intensiva, onde a prevalência de candidemias por *C. parapsilosis* é alta (LEVY, 1998). *C. parapsilosis* é capaz de proliferar em soluções contendo glicose, tem grande capacidade de produzir biofilme e frequentemente coloniza a pele. Está clara a associação entre a utilização de cateter venoso em posição central e a fungemia causada por *C. parapsilosis* (DIEKEMA et al, 2002).

*Candida krusei* tem se mostrado como um patógeno hospitalar ocasional, particularmente, em pacientes portadores de doenças hematológicas malignas ou submetidos a transplantes de medula óssea (WINGARD, 1995). Existem relatos do aumento da ocorrência de fungemias causadas por *C. krusei* em pacientes neutropênicos expostos ao fluconazol por um longo período. *C. krusei* é uma levedura naturalmente resistente ao fluconazol o que conseqüentemente explica o aumento de sua prevalência em pacientes neutropênicos expostos a este antifúngico (WINGARD, 1995).

*Candida lusitanae* é uma espécie de *Candida* pouco frequente como agente causador de infecções invasivas, mas tem sido relatada como agente de candidemia em pacientes imunocomprometidos. Frequentemente, isolados clínicos de *C. lusitanae* apresentam resistência natural à anfotericina B ou desenvolve-se rapidamente, mas são sensíveis a triazólicos (MERZ, 1984).

A frequente ocorrência de infecções sistêmicas por espécies não *albicans* vem sendo documentada por diversos autores. As candidemias por *Candidas* não *albicans* vem se tornando predominantes após as décadas de 80 e 90, sendo *C. tropicalis* e *C. parapsilosis* as mais frequentes entre as espécies não *albicans* (DEBUSK et al, 1994).

## 6 IMUNOCOMPROMETIDOS

Imunocomprometido ou imunossuprimido são indivíduos com predisposição a infecções por déficits permanentes ou transitórios dos mecanismos de defesa. Mesmo nas pessoas saudáveis, há períodos na vida que se tornam imunocomprometidas, recém-nascidos, gestantes e idosos são exemplos. Além das condições fisiológicas normais, a desnutrição, doenças como AIDS e diabetes e até mesmo certos tratamentos como o uso de quimioterápicos alteram desfavoravelmente o sistema imune (KONEMAN et al., 1997)

Os fatores que podem facilitar a colonização e posterior infecção do hospedeiro por *Candida sp.* são vários dentre eles os mais comuns são a imunodepressão devido a causas como a neutropenia, quimioterapia ou subnutrição (JARVIS et al. 1995, PFALLER et al. 1996). Outros aspectos podem estar relacionados com a facilidade de entrada do micro-organismo no hospedeiro, como o uso prolongado de cateteres, cirurgias e queimaduras extensas (FRIDKIN et al. 1996, VASQUEZ et al. 1993).

Inúmeros são os aspectos alterados na imunidade do paciente que tem seu sistema imune comprometido. Em pacientes com tuberculose e portadores do vírus HIV, a função dos leucócitos polimorfonucleares é deprimida. A aderência leucocitária, a quimiotaxia e a fagocitose podem ser afetadas conduzindo a infecções oportunistas por leveduras (LEVIDIOTOU, 2008).

Acredita-se que a maioria dos casos de candidemia seja adquirida por via endógena, pela translocação do patógeno através do trato gastrointestinal, local onde há rica colonização por *Candida spp.* em até 70% da população normal. A maior parte das candidemias é precedida pela colonização da mesma espécie de levedura, que é considerado um fator de risco independente para o seu desenvolvimento (NUCCI, 2001).

Segundo Colombo et al, 2003, no Brasil um estudo epidemiológico reunindo dados sobre infecções de corrente sanguínea documentados em quatro hospitais da cidade de São Paulo durante um período de 12 meses, 7.038 casos de bacteremias e fungemias foram avaliados, sendo que *Candida spp* esteve presente em 4,3% do total das infecções de corrente sanguínea.

## 7 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das infecções causadas por leveduras no laboratório clínico deve incluir a observação direta de amostras clínicas para a pesquisa de estruturas fúngicas. *Candida albicans* é a espécie mais encontrada causando infecções, a cultura celular é um importante método diagnóstico considerado como “padrão ouro” no diagnóstico das infecções por leveduras do gênero *Candida* (KONEMAN et al. 1997).

As espécies do gênero *Candida*, geralmente, se desenvolvem bem em meios de cultura de composição relativamente simples como o Sabouraud dextrose, desenvolvendo colônias com aspecto característico na sua maioria com colônias glabras, de coloração branca ou bege, textura cremosa e superfície lisa (LACAZ et al. 2002).

A prova do tubo germinativo permite fazer uma identificação presuntiva das espécies *Candida albicans* e *C. dubliniensis*, quando as leveduras são incubadas em soro ou plasma, a 37 °C por aproximadamente 3,0 horas. O aparecimento de um tubo germinativo é o início de uma verdadeira hifa que, por não ser uma pseudohifa, não apresenta constrição na sua base. Apenas *C. albicans* e *C. dubliniensis* formam tubos germinativos enquanto a formação nas demais espécies é ausente (CHAFFIN et al. 1998).

Entre os métodos de diagnóstico utilizados atualmente a partir de culturas existem os meios cromogênicos como o CHROMagar *Candida* para identificações de espécies de *Candida* importantes. O CHROMagar é um meio de cultura patenteado que permite diferenciar *C. albicans*, *C. krusei* e *C. tropicalis* por meio da coloração das colônias isoladas na superfície do ágar. As colônias de *C. albicans* aparecem lisas e verdes; as colônias de *C. tropicalis*, azul-escuro-acinzentadas com um halo púrpura-amarronzado no ágar em torno da colônia; e *C. krusei* forma colônias difusas, rugosas, com centro rosado e borda branca (KONEMAN et al. 1997).

Atualmente os testes disponíveis no mercado podem gerar por vezes erros na identificação, por isso cada vez mais métodos moleculares vem sendo utilizados visando à identificação mais precisa das espécies infectantes. Essas técnicas apresentam um grande potencial no estudo da identificação e da diversidade das leveduras patogênicas. Mesmo ainda não sendo aplicadas de maneira tão frequente

na rotina laboratorial do diagnóstico das infecções por leveduras, por exigirem equipamentos específicos e dispendiosos, as metodologias moleculares baseadas na PCR (Polimerase Chain Reaction) são promissoras, principalmente devido à rapidez na obtenção de resposta e alta sensibilidade e especificidade (GOLDANI et al. 1998).

Nas técnicas de moleculares fragmentos de DNA das leveduras são amplificados utilizando *primers* específicos, os quais são separados eletroforéticamente em função do seu tamanho, permitindo identificar as diferentes espécies (MORACE et al. 1997).

## 8 TRATAMENTO

O tratamento da candidíase consiste no uso de agentes tópicos e terapia oral com antifúngicos azólicos. Pode ser tratada também, nos casos graves, com o uso de anfotericina via intravenosa (GOLDMAN et al., 2005).

Os agentes antifúngicos são particularmente tóxicos para células humanas e o uso de tais fármacos tem de obedecer a critérios rígidos. Entretanto uma terapia antifúngica precoce e agressiva que leve em conta o agente etiológico envolvido pode melhorar o prognóstico (AMATUZZI e ALBUQUERQUE, 1991).

Os agentes antifúngicos utilizados no tratamento de micoses invasivas são classificados de acordo com o tipo de ação que exercem sobre as células dos fungos. Os antifúngicos mais utilizados pertencem à classe dos polienos, como a Anfotericina B, a 5-fluorocitocina e dos azóis, como o fluconazol. Mais recentemente surgiram as equinocandinas, um grupo especial de antifúngicos cujo modo de ação tem como alvo a inibição de  $\beta$ -(1,3)-D-glucana, que sendo um componente da parede celular de numerosas espécies fungicas patogênicas (REX et al., 1994).

Os novos triazólicos, fluconazol e itraconazol, de administração oral ou intravenosa, são comumente utilizados no tratamento das micoses. Esses fármacos são utilizados na profilaxia de pacientes com risco de desenvolverem infecções fúngicas (imunocomprometidos), pois são menos tóxicos do que os poliênicos. A anfotericina B, tem sido considerada “padrão ouro” para o tratamento de infecções fúngicas, mas por ser uma droga poliênica sua toxicidade limita seu uso (BURGES, 2000).

Com a administração dos antifúngicos azólicos, especialmente o fluconazol e itraconazol, que possuem boa biodisponibilidade via oral e baixa incidência de efeitos adversos, uma nova temática terapêutica das infecções fúngicas se iniciou. Seu espectro de ação incluía as várias espécies de *Candidas*. O fluconazol, azol com maior penetração no sistema nervoso central, tem se mostrado efetivo em casos de candidíase oral e esofagiana de pacientes portadores do vírus HIV, infecções na medula óssea e em pacientes transplantados (MARR, 2000).

O aumento da resistência a antifúngicos alerta para a necessidade do desenvolvimento de estratégias que evitem a sua disseminação entre os fungos, como já ocorreu com as bactérias, que se encontra disseminada e fora de controle. Para a clínica, a preocupação das principais questões relacionadas a resistência

antifúngica são como geralmente ela ocorre e quantas vezes essa resistência resultara em falha no tratamento. A resistência aos azólicos em cepas de *Candida* sp. é devido ao aumento da expressão do gene ERG11, associada com uma mutação missense nesse gene (DOMINIQUE 2002).



## 9 PREVENÇÃO

Considerando que a candidíase invasiva ocorre com frequência na decorrência do comprometimento do sistema imune do hospedeiro, exposição a procedimentos médicos invasivos e antibioticoterapia prolongada, as medidas de prevenção recaem na identificação destes fatores e na tentativa de controlar as doenças de base e minimizar a exposição de pacientes às condições de risco (COLOMBO, 2003).

Sabendo-se que o uso de antibióticos é um fator diretamente ligado ao aumento da 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 (ALEXANDER, 1990).

A lavagem das mãos é um mecanismo primário e importante na redução do risco de transmissão de agentes infecciosos, por décadas os profissionais de controle de infecção advogam no ambiente hospitalar. Esta medida é fundamental para reduzir o risco de infecção entre pacientes expostos a procedimentos médicos invasivos (LARSON, 1999).

## 10 CONCLUSÃO

Conclui-se que apesar do grande número de estudos clínicos e avanços nos diagnósticos moleculares clínicos, o diagnóstico correto das infecções fúngicas continua difícil e ainda é efetuado por métodos tradicionais que avaliam características fisiológicas.

As infecções causadas por leveduras do gênero *Candida* sp. em pacientes imunocomprometidos tem alta incidência. O principal agente etiológico, de acordo com estudos, é a *Candida albicans*, no entanto a diversidade de *Candida* spp. é também um fator relevante.

A lavagem das mãos é um mecanismo primário e importante na redução do risco de transmissão de agentes infecciosos tal como o uso consciente de agentes antifúngicos é o principal cuidado na geração de cepas resistentes.

Concluindo, o aumento da prevalência e da ocorrência de infecções causadas por leveduras do gênero *Candida* em pacientes imunocomprometidos torna-se um fator adicional de risco à saúde de pacientes. Assim, justifica-se plenamente que sejam desenvolvidos e utilizados procedimentos técnicos mais rápidos e precisos para a identificação das amostras fúngicas, para que o tratamento dos pacientes imunocomprometidos seja iniciado o mais breve possível. O desenvolvimento de métodos mais eficazes de diagnóstico permitirá a identificação mais precisa do agente infeccioso possibilitando a adoção de medidas profiláticas ou terapêuticas mais eficazes.

## 11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEXANDER JW, Boyce ST, Babcock, GF. The process of microbial translocation. **Annals of Surgery** **212**: 496-510, 1990.

AMATUZZI MM, Albuquerque RFM. Tratamento cirúrgico das lesões agudas do ligamento cruzado anterior: devemos reformular nossa conduta. **Rev Bras Ortop.** 1991; 26(1/2): 4-10

BAILLIE G.S, Douglas L.J. (1998). Effect of Growth Rate on Resistance of *Candida albicans* Biofilms to Antifungal Agents. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. 42 (8): 1900-1905.

BURGESS DS et al. Pharmacodynamics of fluconazole, itraconazole, and amphotericin B against *Candida albicans*. **Diagn Microbiol Infect Dis**, 16: 924-8, 1997.

CARDONA Castro N, Revankar SG, Ortiz P, Cuervo C, Kirkpatrick WR, McAtee RK, Patterson TF. Proteinase detection, DNA typing and antimycotic susceptibility of *Candida* isolates from Colombian women with vulvovaginal candidiasis. **Revista Iberoamericana de Micologia** 19:89-94, 2002.

CHANG, H.C., Chang J.J., Huang A.H., Chang T.C. (2003). Evaluation of a Capacitance Method for Direct Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts in Positive Blood Cultures. **Journal of Clin. Microbiol.** 38 (3): 971-976.

COLOMBO AL, Guimaraes T. Epidemiologia das infecções hematogênicas por *Candida* spp. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 36:599-607, 2003.

DEBUSK CH, Daoud R, Thirumoorthi MC, Wilson FM, Khatib R. Candidemia: current epidemiologic characteristics and a longterm follow-up of the survivors. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases** 26: 697-703, 1994.

DIEKEMA DJ, Pfaller MA, Jones RN. Age-related trends in pathogen frequency and antimicrobial susceptibility of bloodstream isolates in North America. SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-2000. **International Journal of Antimicrobial Agents** **20**: 412-418, 2002.

DIGNANI MC, Solomkin JS, Anaissie E. *Candida*. In: Anaissie E. McGinnis MR, Pfaller MA (eds) **Medical Mycology**. 1ª Edição, Churchill Livingstone, Filadélfia, p. 195-239, 2003.

GHANNOUM M.A, Radwan S.S. (1990). *Candida* adherence to epithelial cells. **New York**: CRC Press.  
GHANNOUM MA, Abu-Elteen KH. **Pathogenicity determinants of Candida. Mycoses**, 33: 265-282, 1990.

GABLERI, Ilanna G, BARBOSA. Incidence and anatomic localization of oral candidiasis in patients with AIDS hospitalized in a public hospital in Belo Horizonte, MG, Brazil. *J. Appl Oral Sci.*, Bauru, v. 16, n.4, Aug. 2008.

KANTARCIOGLU AS, Yucel A. Phospholipase and protease activities in clinical *Candida* isolates with reference to the source of strains. ***Mycoses* 45**:160-165, 2002.

LARSON, L. Skin hygiene and infection prevention: more of the same or different approaches. ***Clinical Infectious Diseases* 29**: 1287-1294, 1999.

LEVIDIOTOU-STEFANOUS. Fungal infections in patients with diabetes mellitus and renal diseases. ***Acta Microbiologica Hellenica* 53**: 83-88, 2008.

LEVY I. Emergence of *Candida parapsilosis* as the predominant species causing candidemia in children. ***Clinical Infectious Diseases* 26**: 1086-1088, 1998.

MERZ WG. *Candida lusitanae*: frequency of recovery colonization, infection and amphotericin B resistance. ***Journal of Clinical Microbiology* 20**: 1194-1195, 1984.

NUCCI M, Anaisse E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut. ***Clinical Infectious Diseases* 33**: 1959-1967, 2001.

PFALLER, M.A. (1996). Nosocomial candidiasis: emerging species, reservoirs, and modes of transmission. ***Clinical Infectious Diseases* 22**: 89-94.

REX J.H., Bennett J.E., Sugar A.M. (1994). A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia of patients without neutropenia. ***N. Engl. J. Med.* 331 (20)**: 1325-1330.

RICHARDSON M, Lass-Flörl C. Changing epidemiology of systemic fungal infections. ***Clinical Microbiology and Infection* 14**:5-24, 2008.

SELITRENNIKOFF, C.P. (2001). Antifungal Proteins. ***Applied and Environmental Microbiology* 67 (7)**: 2883-2894.

SIDRIM, José Júlio Costa. ***Micologia médica à luz de autores contemporâneos***. Gadelha Rocha. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

SOBEL JD, Vázquez JA. Contemporary diagnosis and management of fungal infections. Newtown, PA: ***Handbooks in Health Care***; 2003.

WINGARD JR. Importance of *Candida* species other than *C. albicans* as pathogens in oncology patients. ***Clinical Infectious Diseases* 20**: 115-125, 1995.