

**INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MICROBIOLOGIA**

JEFFERSON VINICIUS DA SILVA

**OCORRÊNCIA DE CANDIDEMIA EM PACIENTES INTERNADOS EM UM
HOSPITAL PÚBLICO TERCIÁRIO EM GOIÂNIA-GO**

BELO HORIZONTE-MG

2018

JEFFERSON VINICIUS DA SILVA

**OCORRÊNCIA DE CANDIDEMIA EM PACIENTES INTERNADOS EM UM
HOSPITAL PÚBLICO TERCIÁRIO EM GOIÂNIA-GO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Microbiologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Microbiologia.

Orientadora: Profa. Dra. Viviane Alves Gouveia

Belo Horizonte

2018

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me dar saúde para que possa finalizar mais esta etapa em minha vida.

Aos meus pais, por terem investido em minha educação e acreditado em meu potencial.

À minha namorada, Ymara, por ser tão importante na minha vida e estar sempre ao meu lado, me pondo para cima e me fazendo acreditar que posso mais do que imagino. Devido a seu companheirismo, amizade, paciência, compreensão, apoio, alegria e amor este trabalho pôde ser concretizado.

À minha orientadora e amiga, Dra. Viviane Alves Moreira, pela confiança e por me auxiliar em todos os momentos em que precisei de sua ajuda.

Aos amigos do LBCM, Roberta Oliveira, Ana Paula, Roberta, Carol, Marco Aurélio e ao Fábio, por toda a ajuda dada.

Ao programa de Pós-Graduação em Microbiologia e ao CNPq pelo apoio financeiro.

A todos aqueles que não foram aqui citados, mas que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

As infecções nosocomiais são aquelas adquiridas durante o período de estadia em estabelecimentos de saúde e dentre elas destaca-se a candidemia como a principal causa de doença em pacientes, apresentando alta mortalidade e morbidade. O protagonista da candidemia são as espécies de *Candida*, como *Candida albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. glabrata*, que causam doença resultante do desequilíbrio patógeno-hospedeiro, principalmente em ambiente nosocomial. Este estudo teve como objetivo avaliar a frequência de candidemia hospitalar, bem como associar diversos fatores predisponentes em pacientes internados. Para tanto, o estudo foi realizado em um hospital terciário, público, de alta complexidade, localizado em Goiânia/GO, a partir da coleta de dados laboratoriais e clínicos de pacientes internados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, no período de 2016 a 2017. No tratamento dos dados, estes foram segregados entre o grupo com candidemia (grupo experimental) e aqueles sem candidemia (grupo controle). Para a análise estatística, utilizou-se o programa Microsoft® Excel 2007 e o programa SPSS® for Windows®, versão 21.0. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), conforme Parecer n. 2.728.306. A incidência global de candidemia foi de 0,8 casos/1000 internações. Do total de hemoculturas para fungos, 1,91% (40) foram positivos, sendo majoritariamente indivíduos do gênero feminino 52,4% (21). Na avaliação por espécie de *Candida* obteve-se 52,5% (21/40) das amostras positivas para *Candida albicans* e 47,5% (19/40) para espécies não *albicans*, sendo *C. tropicalis* 17,5% (7/40) e *C. krusei* 10% (4/40) as mais prevalentes. Quanto ao fator idade, os pacientes mais acometidos foram adultos entre 41 e 59 anos, 67,5% (27/40), com mediana de 55 anos, e crianças de 0 a 5, ambos acometidos por *C. albicans*. Quanto aos antibióticos utilizados concomitantemente com outras medicações, foram mais prevalentes vancomicina, 60% (24/40), metronidazol, 50% (20/40), e cefepime, 47,5%. Ao analisar antibióticos com o grupo controle, meropenem ($p=0,001$), vancomicina ($p=0,002$) e cefepime ($p=0,020$) demonstraram ter efeito protetor. No entanto, ao associar com óbito, vancomicina ($p=0,021$) e meropenem ($p=0,033$) apresentaram risco aos pacientes com candidemia. Quanto aos antifúngicos, fluconazol, 77,5% (31/40), anfotericina B, 32,5% (13/40), e micafungina, 25% (10/40), foram os mais utilizados; na associação com óbito, não houve significância estatística. Concluiu-se que a incidência global de candidemia foi considerada baixa no estudo, mas a frequência de pacientes por hemocultura para *Candida* sp. foi relativamente alta. Obteve-se prevalência de *C. albicans* como agente da candidemia nos pacientes analisados e inferiu-se que os fatores predisponentes analisados no estudo favoreceram a ocorrência de candidemia nos indivíduos analisados. Por fim, novos estudos epidemiológicos e moleculares deverão ser realizados visando contribuir para melhor compreensão das espécies de *Candida* envolvidas.

Palavras-chaves: Candidemia. *Candida* sp. Hemocultura. Infecções nosocomiais.

ABSTRACT

Nosocomial infections are those acquired in a period of stay in health facilities. Among these, candidemia stands out as the main cause of disease in patients with high mortality and morbidity. Candidemia's protagonist are *Candida albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* and *C. glabrata*'s species, which cause disease resulting from pathogen-host imbalance, mainly in nosocomial environment. This study aimed at evaluating the frequency of hospital candidemia, as well as to associate several predisposing factors in hospitalized patients. The study was carried out in a high complexity public tertiary hospital in Goiânia, GO, from laboratory and clinical data collection of patients hospitalized at Hospital das Clínicas at Federal University of Goiás from 2016 to 2017. In data treatment, data were segregated between the group with candidemia (Experimental group) and those without candidemia (control group). For statistical analysis, Microsoft® Excel 2007 program and SPSS® for Windows® program, version 21.0 were used. The study was approved by the Ethics and Research Committee of Federal University of Minas Gerais (UFMG) number: 2,728,306. The candidemia overall incidence was 0.8 cases / 1000 hospitalizations. From the total blood cultures for fungi, 1.91% (40) were positive, being mostly female individuals 52,4 (21). In *Candida* species assessment, 52.5% (21/40) were positive samples for *Candida albicans* and 47.5% (19/40) for non-*albicans* species were obtained, being *C. tropicalis* 17.5% (7/40) and *C. krusei* 10% (4/40) the most prevalent. Regarding the age, the most affected patients were adults from 41 to 59, 67.5% (27/40) with an average age of 55 and children from 0 to 5 affected by *C. albicans*. As for antibiotics used concomitantly with other medications, vancomycin 60% (24/40), metronidazole 50% (20/40) and cefepime 47.5% were more prevalent. When analyzing antibiotics with the control group, ($p = 0.021$) and meropenem ($p = 0.033$) were associated with risk of death ($p = 0.001$), vancomycin ($p = 0.002$) and cefepime ($p = 0.020$). As with antifungals, fluconazole 77.5% (31/40), amphotericin B 32.5% (13/40) and 25% (10/40) micafungin were the most used, and in the association with death, there was no statistical significance. It was concluded that overall candidemia incidence was considered low in the study, but the frequency of blood culture patients for *Candida* sp. was relatively high. It was obtained prevalence of *C. albicans* as an agent of candidemia in analyzed patients and inferred that the predisposing factors analyzed in the study favored the occurrence of candidemia in those individuals analyzed. Finally, new epidemiological and molecular studies should be performed aiming to contribute to a better understanding of *Candida* species involved.

Key words: Candidemia. *Candida* sp. Blood culture. Nosocomial infections.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CI	Candidíase invasiva
Epa	adesina epitelial
EUA	Estados Unidos da América
Hb	hemoglobina
HC	Hospital das Clínicas
HIV	vírus da imunodeficiência humana
IFI	Infecção fúngica invasiva
IS	infecção sanguínea
ITS	<i>International Transcribed Spacer</i>
LDH	Lactato desidrogenase
LLA	leucemia linfocítica aguda
NAC	Espécies de <i>Candida</i> não <i>albicans</i>
NK	Natural killer
PCR	Proteína c reativa
RNA	Ácido Ribonucleico (<i>Ribonucleic acid</i>)
rRNA	RNA ribossômico (<i>ribosomal ribonucleic acid</i>)
SB	Ágar Sabouraud
SPS	polianetol sulfato de sódio
TMO	Transplante de Medula Óssea
TSB	caldo tripticase de soja
UFG	Universidade Federal de Goiás
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE DEFINIÇÕES

Candidemia: a infecção da corrente sanguínea causada por leveduras do gênero *Candida*.

Caso de candidemia: que apresentavam no momento da coleta sinais e sintomas de infecção da corrente sanguínea e presença de pelo menos uma amostra de hemocultura positiva para *Candida* sp.

Doenças do trato gastrintestinal: todas aquelas que atingem esôfago, estômago, intestino e também outros órgãos, como fígado, vesícula biliar, pâncreas e baço.

Neutropenia: menos de 1.600 neutrófilos/mm³.

Febre: temperatura axilar > 38.5° C em uma ocasião ou se >38° C em duas ou mais ocasiões durante um período de 12 horas.

Antibioticoterapia: uso de pelo menos um antibiótico por no mínimo 24h no período de até 30 dias antes da candidemia.

Hemoglobina: proteína quaternária composta por quatro cadeias de globina (parte proteica) e um grupo heme (grupo prostético) ligado a cada uma delas, presente no interior dos eritrócitos e com função de transporte de gases.

Ferritina: proteína de armazenamento de ferro presente nos mais diversos tecidos, principalmente o fígado.

Êmese: vômitos.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma do diagnóstico para <i>Candida spp.</i>	26
Figura 2 – Fluxograma de coleta de dados	38
Figura 3 – Frequência (%) global da <i>Candida sp.</i> em hemoculturas	41
Figura 4 – Análise associativa do fator hemocultura (<i>C. albicans</i> e NAC) com comorbidades, medicamentos, sinais e sintomas	50
Figura 5 – Frequência (%) de espécies de <i>Candida</i> em pacientes neutropênicos.....	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Descritivo dos pacientes com candidemia.....	42
Tabela 2 – Frequência (%) das espécies de <i>Candida</i> por faixa etária.....	43
Tabela 3 – Frequência de <i>Candida sp.</i> em cateteres.....	45
Tabela 4 – Análise univariada dos aspectos clínicos dos pacientes com candidemia (n=40) ..	46
Tabela 5 – Frequência (%) de febre em pacientes com candidemia	48
Tabela 6 – Frequência (%) de náuseas em pacientes com candidemia	48
Tabela 7 – Descritivo de marcadores laboratoriais em pacientes com candidemia	52
Tabela 8 – Análise dos marcadores laboratoriais dos pacientes com candidemia (n:40).....	53
Tabela 9 – Análise dos marcadores laboratoriais em pacientes com candidemia (n:40/Grupo experimental) e sem candidemia (n:20/Grupo controle)	54
Tabela 10 – Frequência relativa de óbitos por espécie de <i>Candida</i> em pacientes com candidemia	56
Tabela 11 – Uso de antibióticos em pacientes com candidemia (n=40)	57
Tabela 12 – Influência dos fatores medicamentosos entre grupo com candidemia e sem candidemia	58
Tabela 13 – Frequência relativa do consumo de antimicrobianos e antivirais com óbito.....	59
Tabela 14 – Uso de antifúngicos em pacientes com candidemia (n=40)	60
Tabela 15 – Consumo por período de medicamentos em pacientes com candidemia	60
Tabela 16 – Frequência relativa do consumo de antifúngicos com óbito	61

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 Fungos e taxonomia da <i>Candida sp.</i>	11
1.2 Fatores de virulência	12
1.2.1 <i>Candida albicans</i>	12
1.2.2 <i>Candida tropicalis</i>	14
1.2.3 <i>Candida glabrata</i>	15
1.2.4 <i>Candida parapsilosis</i>	16
1.2.5 <i>Candida krusei</i>	18
1.2.6 <i>Candida guilliermondii</i>	18
1.2.7 <i>Candida auris</i>	18
1.3 Patogenicidade de <i>Candida spp.</i>	19
1.4 Candidemia	21
1.4.1 Candidemia no mundo.....	21
1.4.2 Candidemia no Brasil	22
1.5 Fatores predisponentes para candidemia.....	23
1.6 Taxa de mortalidade.....	24
1.7 Métodos de diagnósticos de doenças causadas por <i>Candida</i>.....	25
1.8 Tratamento das infecções por <i>Candida sp.</i>	29
2 JUSTIFICATIVA	32
3 OBJETIVOS	33
3.1 Objetivo geral.....	33
3.2 Objetivos específicos.....	33
4 MATERIAIS E MÉTODOS	34
4.1 Localidade	34
4.2 Critérios	34
4.2.1 Critérios de inclusão	34
4.2.2 Critérios de exclusão	34
4.2.3 Grupo controle	34
4.3 Identificação laboratorial.....	35
4.3.1 Coleta de hemocultura	35
4.3.2 Sistema de detecção do crescimento de <i>Candida sp.</i>	35
4.3.3 Cultura e identificação da espécie	35

4.4	Uso de fontes secundárias de dados e metodologia de análise.....	36
4.4.1	Coleta de dados e investigação clínica	37
4.5	Variáveis do estudo.....	38
4.6	Análise estatística.....	39
4.7	Aspectos éticos	39
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	40
5.1	Determinação da frequência de <i>Candida sp.</i> e candidemia.....	40
5.2	Aspectos clínico demográfico e frequência por variável independente.....	42
5.3	Determinação clínica dos fatores predisponentes a candidemia.....	46
5.4	Determinação laboratorial dos fatores envolvidos na candidemia	52
5.5	Frequência de óbito por espécie	56
5.6	Uso medicamentoso e o prognóstico do paciente	57
5.6.1	Uso de fármacos e impacto no prognóstico do paciente	59
6	CONCLUSÃO.....	63
	REFERÊNCIAS	64

1 INTRODUÇÃO

1.1 Fungos e taxonomia da *Candida sp.*

Os fungos são organismos eucarióticos, heterotróficos, encontrados sob dois tipos morfológicos, leveduras (unicelulares) e micélios compostos por hifas (multicelulares). As paredes celulares das leveduras, hifas e esporângios contêm vários polissacarídeos, como quitinas e glucanas, que compõem o arcabouço estrutural (BUCKLEY, 2008).

A absorção de nutrientes pelos fungos se dá através da produção e secreção de enzimas, seguida de absorção dos nutrientes presentes em diferentes substratos (GRIFFIN, 1994). Esses microrganismos apresentam ampla distribuição geográfica, ocorrendo praticamente em todos os ecossistemas (PEDRO; BONONI, 2007).

Apesar de dada espécie poder ser encontrada em uma grande variedade de habitats, outras apresentam distribuição extremamente limitada por fatores ambientais e tendem a ser endêmicas em um nicho ecológico específico (PEDRO; BONONI, 2007).

Atualmente, sabe-se que aproximadamente duzentas espécies de fungos têm sido associadas com o corpo humano, seja como agentes patogênicos ou como comensais; uma dúzia deles representam os patógenos mais comuns (BUCKLEY, 2008). Dentre esses patógenos e/ou comensais mais comuns que podem vir a causar doenças destaca-se *Candida spp.*, classificada no Reino Fungi, filo *Ascomycota*, Classe *Saccharomycetes*, Ordem *Saccharomycetales*, Família *Saccharomycetaceae* (GUARRO, GENE, STCHIGEL, 1999).

A morfologia da *Candida spp.* é comumente encontrada na forma leveduriforme, com reprodução assexuada por brotamento ou gemulação, que forma os blastoconídios, com ciclo sexual incompleto (BRASIL, 2004).

A *Candida spp.* está amplamente dispersa no ambiente, incluindo solos, água e objetos inanimados, e possui como habitat a microbiota normal da pele e o trato gastrointestinal, podendo ser encontrada em 20% a 80% de adultos saudáveis (COLOMBO et al., 2013).

1.2 Fatores de virulência

1.2.1 *Candida albicans*

A capacidade de *C. albicans* e *C. não albicans* causarem doenças está relacionada às condições físicas e à suscetibilidade do hospedeiro, que, associadas com a capacidade infecciosa do fungo, contribuem com o desenvolvimento de processos infecciosos como a candidemia (MAHMOUDABADI; ZARRIN; KIASAT, 2014; MAYER; WILSON; HUBE, 2013).

Estudo com candidíase invasiva desenvolvido por Pfaller e Diekema (2007) observou que *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* e *C. parapsilosis* são responsáveis por cerca de 95% das infecções identificadas. Essas espécies apresentam diferenças fenotípicas significantes, como no tamanho de suas leveduras, na capacidade qualitativa e quantitativa na produção de fatores de virulência, parede celular e na sensibilidade aos antimicrobianos (WHIBLEY; GAFFEN, 2015).

A *Candida* spp. possui diversos fatores de virulência que contribuem para a colonização e o desenvolvimento do processo infeccioso em indivíduos, principalmente àqueles em ambiente nosocomial, como proteínas de adesão à membrana celular do hospedeiro, hidrofobicidade, capacidade de invasão intracelular e formação de biofilmes, que contribuem consideravelmente para a morbidade e a mortalidade desses pacientes (MAHMOUDABADI; ZARRIN; KIASAT, 2014; MAYER; WILSON; HUBE, 2013).

Dentre os fatores de virulência existe a aderência celular a partir de adesinas específicas, que variam com a espécie e favorecem a colonização inicial, contribuindo para a persistência e a resistência do microrganismo no hospedeiro (CHAFFIN, 2008).

Concomitantemente à adesão epitelial, as *Candidas* spp. podem aderir-se também a outras superfícies, como os dispositivos médicos, formando biofilmes e comprometendo mais ainda o prognóstico dos pacientes (CHAFFIN, 2008). Segundo Culler (2010), os biofilmes são comunidades complexas, presentes em superfícies bióticas e abióticas, como cateteres hospitalares, e formadas por uma ampla gama de microrganismos que produzem uma matriz expolissacarídica e assim contribuem para a persistência do microrganismo e a resistência aos antimicrobianos.

Nesse processo de adesão, seja nas superfícies bióticas ou abióticas, existe a participação de glicoproteínas, as adesinas, presentes na *Candida* sp. e possuidoras da

capacidade de ligar-se à fibronectina e aderir à superfície da membrana celular hospedeira (WATANABE et al., 1999).

Após adesão, inicia-se a entrada fúngica para dentro das células, condicionada à mudança da forma leveduriforme para hifas (ZINK et al., 1996).

Simultaneamente à ação das adesinas existe a participação de enzimas hidrolíticas nessa etapa inicial da infecção por *Candida*, como as proteases, que são reconhecidamente responsáveis por contribuir significativamente para a invasividade da *Candida* sp. nas células eucarióticas (FALLON et al., 1997).

Dentre essas enzimas hidrolíticas existem as aspartil proteinase 5 e 9 (SAP5 e SAP9), que estão presentes em todas espécies de *Candida*, na ordem *C. albicans* > *C. tropicalis* > *C. kefyr* > *C. Krusei*, com capacidade produtiva diferente e que destroem a superfície do revestimento epidelial e atacam o sistema imune inato, como componentes C3b, C4b e C5 (BORG; RUCHEL, 1990; GROPP et al., 2009).

Além das enzimas hidrolíticas, consideradas um fator de virulência importante no desenvolvimento de doenças por *Candida*, há também o tropismo pelo ferro no sangue dos humanos e de alguns animais, que tem sido alvo de investigação científica nos últimos anos e associado aos casos de candidemia (KNIGHT et al., 2005).

Segundo Knight et al. (2005), o ferro em estado férrico é utilizado pela *Candida* sp. a partir da porção heme da hemoglobina e em sistemas de armazenamento como a ferritina. Isso ocorre em razão da presença de proteínas de membranas plasmáticas com capacidade de associar-se à porção heme das hemácias (KNIGHT et al., 2005) e também de enzimas captadoras de ferro, como a heme oxigenase (hmx1p), que catalisam a degradação do grupo heme produzindo bileverdina, monóxido de carbono (CO) e ferro (PENDRAK et al., 2004).

Além das enzimas supracitadas, espécies como *C. albicans* detêm um sistema redutor na membrana celular com três atividades codificadas por múltiplos genes (KNIGHT et al., 2002).

Uma redutase ferrosa é capaz de reduzir quelatos ferriculares extracelulares, um complexo proteico formado por uma multicopper oxidase e uma permease ferrosa e codificado por genes homólogos: FTR induzida por privação de ferro e FTR2 induzida por carga de ferro (KNIGHT et al., 2002). O FTR tem sido associado com a virulência de *C. albicans*, como mostra estudo realizado com FTR1 nocauteadas e que foram incapazes de provocar infecção sistêmica em camundongos, a 'candidemia' (RAMANAN; WANG, 2000).

Portanto, a capacidade de captação de ferro é um fator de virulência essencial para a patogênese da *C. albicans*. Atualmente, essa lise da hemácia para aquisição do ferro é

reconhecida como o fator hemolítico, uma manoproteína com estrutura de glicídio de parede celular com capacidade de ligar-se à membrana dos eritrócitos, causando ruptura da estrutura e liberação da hemoglobina, com assimilação pelo fungo do ferro pela enzima hemo oxigenase (MANNIS; MOSSER; BUCKLEY, 1994).

Muitos estudos denotam que, dentre as espécies, a infecção por *C. albicans* é a mais grave, com maior expressividade de fatores de virulência, favorecendo as altas mortalidades, principalmente em indivíduos internados em ambientes nosocomiais (SAMARANYAK; SAMARANYAK, 2001).

1.2.2 *Candida tropicalis*

Espécie de importância laboratorial e clínica, *C. tropicalis* tem sido reportada como corresponsável, com a *C. albicans*, pelo grande número de doenças humanas que ocorrem em países tropicais, causando em média 3-6% dos casos de candidemias com características taxonômicas próximas umas das outras, compartilhando muitos traços de virulência (LOUIS; DENNING; WARN, 2010).

Atualmente, *C. tropicalis*, assim como *C. albicans*, tem sido associada a casos de meningite em pacientes com complicações pós-operatórias da cirurgia de cabeça e pescoço, incluindo exploração de mastoides, craniotomia e *shunt* ventricular-peritoneal (GOLDANI; SANTOS, 2010).

Além disso, recentes publicações têm colocado espécies de *Candida* não *albicans*, como *C. tropicalis*, como grandes causadoras de infecção sanguínea no mundo, associadas, inclusive, a maiores taxas de mortalidade que outras espécies (FAVERO et al., 2011).

C. tropicalis apresenta-se como microrganismo oportunista nos ambientes nosocomiais, especialmente em pacientes neutropênicos e em tratamento de neoplasia hematológica, bem como em pacientes com cateterismo prolongado e uso de antibióticos de amplo espectro, que contribuem significativamente para a ‘infiltração’ e a persistência microbiana (GOLDANI; MARIO, 2003).

Diversos estudos sobre fatores de virulência de *C. tropicalis* não se apresentam tão avançados como para *C. albicans*, no entanto, demonstram que esses fungos possuem características moleculares semelhantes (LUO; SAMARANAYAKE; YAU, 2001), como o fator hemolítico descrito pela primeira vez no ano 2001 (LUO; SAMARANAYAKE; YAU, 2001) e presente também em *C. albicans* e com expressividade hemolítica maior para *Candida tropicalis* que em *C. albicans* e *C. parapsilosis* (FAVERO et al., 2014). Isso contribui,

consequentemente, para a disseminação fúngica na corrente sanguínea por *C. tropicalis* em pacientes com candidemia.

C. tropicalis compartilha semelhanças moleculares com outras espécies do gênero, como *C. albicans*, com participação de adesinas e glicoproteínas na invasão tecidual, além do conteúdo enzimático que também atua na etapa inicial de infecção e aumenta a infectividade ao hospedeiro, como as proteinases aspárticas presentes na superfície das paredes celulares fúngicas de *C. tropicalis* (BORG; RUCHEL, 1990).

Atualmente, o fungo *C. tropicalis* tem sido citado em diversos estudos com resistência moderada aos antifúngicos azólicos, principalmente a resistência adquirida, que tem sido associada à sobre-expressão do gene ERG11 (RAJENDRA et al., 2010), localizado no cromossomo 5, cujas mutações podem resultar em alterações pós-traducionais e, em razão disso, na estrutura das proteínas sintetizadas, provocando uma alteração na compatibilidade nas ligações azólicos-proteína (SANGLARD et al., 1998).

1.2.3 *Candida glabrata*

Classificada como *Cryptococcus glabratus*, em 1917, e reclassificada com o *Torulopsis glabrata* (1938) e, finalmente, como *C. glabrata*, em 1978, essa espécie não produz hifas ou pseudo-hifas a 37° graus e foi considerada, inicialmente, como um fungo inofensivo (FIDEL; VÁZQUEZ; SOBEL, 1999).

C. glabrata é comumente isolada como um comensal de vários ambientes corporais, como a cavidade oral, o trato geniturinário, o trato alimentar e até mesmo respiratório (TAPIA, 2008). Com o uso indiscriminado de antifúngicos de amplo espectro, houve um crescimento considerável de infecções por *C. glabrata* (TAPIA, 2008), principalmente em imunocomprometidos, pessoas com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), idosos e pacientes nosocomiais, especialmente aqueles de Unidades de Terapia Intensiva (UTI) (TAM et al., 2015).

Sabe-se, hoje, que *C. glabrata* é uma das espécies mais robustas e pode sobreviver em superfícies inanimadas por cinco meses, enquanto *C. albicans* não pode sobreviver além de quatro meses (KRAMER; SCHWEBKE; KAMPF, 2006). Boa parte dessa capacidade relaciona-se a suas características fenotípicas, como a hidrofobicidade, que é superior à da *C. albicans*, facilitando a adesão da célula fúngica à superfície do hospedeiro e contribuindo, também, para a formação de biofilmes (KRAMER; SCHWEBKE; KAMPF, 2006).

A patogenicidade de *C. glabrata* atribui-se à capacidade de formação de biofilmes e à alta resistência aos antifúngicos, resultado do uso quase empírico dos medicamentos juntamente com uma característica importante, a haploidia, que contribuíram significativamente para a resistência aos medicamentos azólicos (LACHKE et al., 2000).

A adesão de *C. glabrata*, um fator de virulência, em tecidos do hospedeiro é mediada por genes de adesina ligados a glicosilfosfadilinositol, que codificam proteínas de paredes ancoradas no GPI e se ligam aos glicídios das células hospedeiras (RIERA et al., 2012).

A família de genes de adesina epitelial (Epa) é a responsável pela codificação de um grande grupo de adesinas em *C. glabrata*, que consiste numa lecitina dependente de cálcio, com capacidade de unir-se a conjugados de glicol com n-acetilactosamina e que permite a ligação fungo-hospedeiro (CORMACK; GHORI; FALKOW, 1999).

1.2.4 *Candida parapsilosis*

Outra espécie importante do gênero é a *Candida parapsilosis*, pertencente ao complexo formado por três espécies, *C. parapsilosis*, *C. orthopsilosis* e *C. metapsilosis*, que apresentam diferenças fenotípicas, como sensibilidade aos antifúngicos e virulência (CHEN et al., 2010; ZICCARDI et al., 2015).

O fungo *C. parapsilosis* foi descrito pela primeira vez em 1928 e avaliado, até então, como um microrganismo leveduriforme não patogênico (WEEMS, 1992). As leveduras da *Candida parapsilosis* apresentam de 2,5 a 4 µm de diâmetro e capacidade de formação de blastoconídeos e pseudo-hifas (SILVA, 2011).

Reconhecido como um importante agente patológico, *C. parapsilosis* é um microrganismo oportunista causador de infecções como endocardite, artrite, peritonite, infecções em neonatos e recém-nascidos, bem como fungemia (ASBECK; CLEMONS; STEVENS, 2009).

Atualmente, constituem importante causa de fungemia em todo o mundo (20-30%) e sua incidência vem aumentando significativamente (TAPIA; CORREA, 2015).

A colonização e a infecção pela *C. parapsilosis* dependem da capacidade do fungo de aderir às células do hospedeiro, especialmente a hidrofobicidade, que participa, inicialmente, no processo de adesão às superfícies (BRANCHINI et al., 1994). Essa colonização, atualmente referenciada como biofilme, comumente ocorre em diversos dispositivos médicos, como cateteres venosos central e periférico, hemodiálise, cateteres de diálise peritoneal e dispositivos

prostéticos intracardíacos, ocasionando surtos, morbidade e mortalidade (RAMAGE; MARTINEZ; LOPEZ-RIBOT, 2006).

Os biofilmes formados por *C. parapsilosis* atuam significativamente como um fator de virulência, favorecendo o fungo em situações de estresse, como terapias antifúngicas, fornecendo proteção e um hábitat adequado para a manutenção das suas atividades metabólicas (RAMAGE; MARTINEZ; LOPEZ-RIBOT, 2006).

Esses biofilmes de *C. parapsilosis* têm sido descritos em estudos científicos como resistentes aos antifúngicos convencionais – como os azólicos e anfotericina B –, no entanto, o uso de drogas terapêuticas como equinocandinas possui a capacidade de inibir as atividades de *C. parapsilosis* (KATRAGKOU et al., 2007).

Anunciado como um importante fator de virulência, principalmente para *C. albicans*, as proteinases aspáticas contribuem para a invasão e a colonização do hospedeiro mediante degradação tecidual, imunológica e de proteínas estruturais de defesa, como colágeno e fibronectina (RUCHEL et al., 1992). No entanto, *C. parapsilosis* tem menos atividade dessas enzimas que *C. albicans* (RUCHEL; BONING; BORG et al., 1986).

As fosfolipases – enzimas hidrolíticas capazes de lisar ligações químicas de éster em glicerofosfolídeos – atuam na ligação das membranas do hospedeiro, favorecendo a invasão fúngica (GHANNOUM, 2000). Não obstante para *C. parapsilosis* não existe unanimidade quanto aos potenciais para síntese dessas enzimas (GHANNOUM, 2000).

Para Neji et al. (2017), em estudo com *Candida*, 63,5% das amostras de *C. parapsilosis* apresentaram fosfolipase positiva com atividade moderada, entretanto, cepa de *C. metapsilosis* ou *C. orthopsilosis* não foi capaz de produzir fosfolipase, ou seja, não são todas as cepas de *C. parapsilosis* que produzem fosfolipase, seja a espécie ou o complexo.

Além das fosfolipases, a atividade de lipase em *C. parapsilosis* tem sido descrita em estudos científicos. Considerada um produto de dois genes – CPLIP1 e CPLIP2 –, as lipases da *Candida parapsilosis* possuem capacidade de modular a resposta imune celular e humoral, o que acaba por contribuir para um maior dano ao tecido do hospedeiro, favorecendo infecção por *Candida parapsilosis* (ADEL et al., 2014; TOTH et al., 2014).

As atividades enzimáticas dos fungos são imprescindíveis no processo infeccioso devido à capacidade de desnudamento tecidual e modulação imunológica para favorecimento da infecção fúngica no hospedeiro. A grande variabilidade fenotípica enzimática demonstra a diversidade do complexo *Candida* sp. e implica em maiores incidências de candidemia e óbitos em razão da maquinária molecular fúngica (TOTH et al., 2014).

1.2.5 *Candida krusei*

A *Candida krusei* apresenta resistência intrínseca ao fluconazol e sensibilidade ao voriconazol (TUMBARELLO et al., 2008), bem como capacidade de formação de biofilme. Ocorre geralmente em pacientes neutropênicos, com câncer ou infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (ALMIRANTE et al., 2005; LORTHOLARY et al., 2017).

Recentemente, *C. krusei* tem sido vista como uma importante causa de infecção e colonização oral em pacientes imunossuprimidos, como aqueles em tratamento de neoplasias, principalmente no grupo de pacientes jovens e mais frequentemente expostos a antifúngicos, como as equinocandinas (LORTHOLARY et al., 2017).

1.2.6 *Candida guilliermondii*

C. guilliermondii é um dos componentes da microbiota humana e infecções associadas com essa levedura são incomuns, o que pode ser atribuído a sua baixa patogenicidade (PASQUALOTTO; ANTUNES; SEVERO, 2006). No entanto, a espécie *C. guilliermondii* possui estruturas morfológica e bioquímica indistinguíveis da espécie *C. famata* e, por isso, uma investigação para diferenciá-las deverá ser feita mediante o emprego de técnicas de biologia molecular (KIM et al., 2014).

Atualmente, *C. guilliermondii* tem sido associada a casos de onicomicoses, em pacientes com neutropenia, doenças onco hematológicas e submetidos a cirurgias e transplantes (BARBEDO; SGARBI, 2010). Em sua apresentação clínica, segundo Zambrano et al. (2017), *C. guilliermondii* é mais branda do que em pacientes infectados por *C. albicans* e a mortalidade em 30 dias é menor (13,6% versus 33,9%, respectivamente; $p = 0,049$). Revisão realizada por Girmenia et al. (2006) confirma *C. guilliermondii* como causa frequente de candidemia em pacientes com câncer em comparação com a população geral do hospital, sendo responsável por <1% do número total de isolados de sangue da *Candida* relatados nos analisados, com taxas mais altas na Europa (1,4%) e Ásia (1,8%) em comparação com a América do Norte (0,3%).

1.2.7 *Candida auris*

C. auris é um fungo emergente, multirresistente, principalmente ao fluconazol, à anfotericina B e a equinocandinas e com capacidade de causar infecções invasivas, sendo que

casos de candidemia foram reportados na Ásia, Europa, Oriente Médio e Estados Unidos da América (EUA) (CHOWDHARY et al., 2013; LEE et al., 2011; MOHSIN et al., 2017).

C. auris foi isolada pela primeira vez em 2009, a partir do canal auditivo externo de um paciente no Japão, utilizando técnicas de biologia molecular (SATO et al., 2009). Na América Latina, os primeiros relatos de surto hospitalar por *Candida auris* aconteceram no período de 2012 e 2013, na Venezuela, envolvendo 18 pacientes na cidade de Maracaibo, onde obteve-se confirmação por sequenciamento do rDNA (CALVO et al., 2016). No Brasil, segundo comunicado da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2017), não há nenhuma notificação de infecção por *Candida auris*.

O modo de transmissão da *C. auris* é desconhecido e ainda não definido, mas sabe-se da presença da levedura em ambientes nosocomiais e com risco de transmissão horizontal entre os pacientes (BRASIL, 2017).

Quanto ao diagnóstico de *Candida auris*, devem ser realizados o hemocultivo e o cultivo de fluidos, amparados por técnicas moleculares que permitam identificar com acurácia a *C. auris*, como MALDI-TOF, uma técnica de espectrometria de massa aplicada à microbiologia e por sequenciamento da região D1-D2 ou ITS (SCHELENZ et al., 2016).

Diferentemente das outras espécies de *Candida* nas quais é possível identificação fenotípica, para *C. auris* o emprego de técnicas moleculares é imprescindível, em razão da semelhança fenotípica com outras espécies, como *Candida haemulonii* e *Saccharomyces cerevisiae* (SCHELENZ et al., 2016).

Quanto aos casos de candidemia por *C. auris*, estudo realizado por Lee et al. (2011), evidenciou o primeiro caso de fungemia nosocomial causado por *C. auris* em três pacientes internados, sendo inclusive identificados anteriormente como *Candida haemulonii* e *Rhodoturla glutinis* pelos sistemas Vitek 2 e Api 20C.

Desde o isolamento e a identificação no Japão, diversos estudos sobre *C. auris* foram desenvolvidos no mundo, no entanto, ainda existem poucas informações clínicas da *C. auris* nas infecções nosocomiais, especialmente em virtude das dificuldades no diagnóstico (SCHELENZ et al., 2016).

1.3 Patogenicidade de *Candida* spp.

As micoses causadas pelo gênero *Candida* apresentam amplo espectro de manifestações clínicas e podem ser classificadas como superficiais (cutânea e mucosa) e profundas, como é o caso da candidíase invasiva. O principal mecanismo de transmissão é a candidemia endógena,

na qual as espécies de *Candida* que fazem parte da microbiota de vários sítios anatômicos tornam-se patógenos oportunistas em condições de imunossupressão (COLOMBO; GUIMARAES, 2003).

As infecções causadas pelo gênero *Candida* podem também apresentar transmissão exógena, principalmente por meio das mãos contaminadas dos profissionais de saúde, mas também por materiais utilizados em centros de saúde, tais como cateteres contaminados e soluções intravenosas (INGHAM et al., 2012).

As espécies de *Candida* são consideradas patógenos importantes devido a sua grande versatilidade e capacidade de adaptação para sobrevivência em vários sítios anatômicos (CALDERONE; FRONZI, 2001).

Acreditava-se que a imunossupressão era o único fator responsável pelo estabelecimento das infecções oportunistas por *Candida*, entretanto, hoje sabe-se que esses microrganismos participam ativamente da fisiopatologia da doença, por meio de seus fatores de virulência: aderência aos tecidos do hospedeiro e dispositivos médicos, formação de biofilmes e secreção de enzimas hidrolíticas (proteases, fosfolipases) (TAMURA et al., 2007). Esses fatores são bem conhecidos em *C. albicans*, mas não nas espécies não *albicans* (SILVA et al., 2011).

O principal fator que permite a colonização fúngica de tecidos humanos é a aderência aos tecidos, um processo induzido e controlado por várias vias de sinalização celular tanto no patógeno quanto no hospedeiro. A fixação inicial das células de *Candida* a tecidos e/ou dispositivos médicos é mediada por fatores inespecíficos (hidrofobicidade e forças eletrostáticas) e promovida por adesinas específicas presentes na superfície das células fúngicas, que reconhecem ligantes como proteínas, fibrinogênio e fibronectina (LI; YAN; ZU, 2003).

O fenômeno da adesão é uma propriedade de proteínas de superfície especializadas, chamadas adesinas, que se ligam especificamente a aminoácidos e açúcares na superfície de outras células e também medeiam a adesão às superfícies abióticas, favorecendo a formação de biofilmes (VERSTREPEN; KLIS, 2006).

Essas estruturas de crescimento formam-se por meio de um processo sequencial que inclui a aderência de células leveduriformes ao substrato, proliferação das leveduras, formação de hifas na parte superior do biofilme, acúmulo de matriz extracelular e, finalmente, dispersão de leveduras desse complexo (BRUNKE; HUBE, 2013; MCCULLOUGH; ROSS; READE, 1996; OSTROSKY-ZEICHNER et al., 2010; WACHTLER et al., 2012). Os biofilmes maduros são muito mais resistentes aos agentes antimicrobianos e fatores imunes do hospedeiro em comparação com as células planctônicas (FANNING; MITCHELL, 2012; MOHR et al., 2011).

Os fatores responsáveis pela elevada resistência incluem a complexa arquitetura dos biofilmes, a matriz, o aumento da expressão de bombas de efluxo de drogas e a plasticidade metabólica (FANNING; MITCHELL, 2012). Assim, a dispersão de leveduras do biofilme contribui diretamente para a virulência, sendo as células dispersas mais virulentas (UPPULURI et al., 2010).

Além da adesão e formação de biofilmes, as enzimas hidrolíticas extracelulares produzidas por *Candida* parecem desempenhar um papel importante na aderência, penetração, invasão e destruição dos tecidos do hospedeiro, sendo as proteinases e fosfatases as mais importantes (SILVA et al., 2011). Vários estudos têm demonstrado uma relação entre um aumento na síntese e atividade de enzimas hidrolíticas extracelulares e o aumento do potencial patogênico das leveduras, resultando nos sintomas e sinais clínicos de candidíase grave (BRAMONO et al., 2006).

Além dessas enzimas, a produção de hemolisina desempenha papel importante na virulência de microrganismos, sendo essencial à sobrevivência, relacionada com a aquisição de ferro (VAUGHN; WEINBERG, 1978). O desenvolvimento de hifas desempenha uma função importante na invasão de tecido e resistência à fagocitose (JAYATILAKE et al., 2006).

1.4 Candidemia

1.4.1 Candidemia no mundo

A candidemia está entre as principais causas de doenças em pacientes hospitalares, apresentando alta mortalidade e morbidade, contribuindo para o aumento do tempo de hospitalização e também para os altos custos para o tratamento dos pacientes (LI et al., 2017).

A candidemia foi classificada como a primeira causa de infecção primária da corrente sanguínea em estudo realizado em 183 centros médicos dos EUA (MAGILL et al., 2014). Quanto aos casos de candidemia, as espécies de microrganismo mais prevalentes variam em relação à frequência e localização geográfica (ZILBERBERG; SHORR; KOLLER, 2014).

Nos Estados Unidos, de 1º de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2005, a incidência de hospitalização relacionada à candidemia a cada 100.000 habitantes cresceu 52%, de 3,35 para 5,56 casos, enquanto a incidência por 1.000 internações aumentou em 49%, de 0,28 para 0,42 casos (ZILBERBERG; SHORR; KOLLER, 2014). Ainda nos EUA, foram identificados 307 casos de candidemia pediátrica, cuja incidência em neonatos diminuiu de 31,5 casos/100.000 nascimentos em 2009 para de 10,7 para 11,8 casos/100000 nascimentos entre

2012 e 2015, enquanto a incidência em crianças diminuiu de 52,1 casos/100000 em 2009 para de 15,7 a 17,5 entre 2012 e 2015 (BENEDICT et al., 2018).

No continente europeu, em um estudo realizado por Wisplinghoff et al. (2004) com mais de 395.000 culturas em hospitais universitários holandeses, observou-se que a taxa de candidemia duplicou no período do estudo, atingindo uma incidência de 0,71 episódios por 10.000 dias de pacientes.

Em outros países europeus, como Espanha e Itália, a incidência de candidemia foi de 1,55 casos por 1.000 internações, sendo a *C. albicans* o principal agente de infecção (58,4%), seguido pelo Complexo *Candida parapsilosis* (19,5%), *Candida tropicalis* (9,3%) e *Candida glabrata* (8,3%). Dos 955 pacientes que participaram da avaliação, 381 (39,9%) morreram dentro de 30 dias a partir do início da candidemia (BASSETIM et al., 2013).

Já no Reino Unido, houve noventa e quatro (94) casos confirmados de infecção fúngica invasiva com incidência anual estimada de 10,0 (intervalo de confiança de 95% (IC) 12.0) casos por 1.000 nascidos vivos (CLERIHEW et al., 2006).

No continente asiático, uma pesquisa de cinco anos na Turquia identificou 66 casos de candidemia em 1.076 casos suspeitos, com incidência geral de 12,3 por 1.000 internações e 23,1/10.000 dias de pacientes (YAPAR; AKAN; OGUZ, 2014).

1.4.2 Candidemia no Brasil

No Brasil, a incidência de candidemia em hospitais é de aproximadamente 2,5 casos por cada 1.000 internações hospitalares (COLOMBO et al., 2013). Em crianças, o número de casos de candidemia é de 0,23 casos em cada 1.000 pacientes/dia, com taxa de mortalidade de 32% (n = 21/65) (MOTTA et al., 2017).

Quando o objeto do estudo é a espécie de *Candida* envolvida na candidemia, *Candida albicans* apresenta-se predominante, seguida por *C. glabrata* (19%), *C. tropicalis* (19%), *C. parapsilosis* (14%) e *C. orthopsilosis* (4%), com ausência de resistência aos antifúngicos testados (CANELA, 2017).

Essa prevalência é corroborada por Viudes et al. (2002), que relatam as principais espécies envolvidas na candidemia no seu estudo: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* e *C. krusei*, notadamente a *Candida tropicalis*, descrita como a mais prevalente nos casos de candidemia no Brasil e no mundo (VIUDES et al., 2002). Não obstante, convém enfatizar as diferenças e certa diversidade nas frequências das espécies envolvidas na candidemia no Brasil, até então vislumbradas por diversos autores, como Canela (2017) e

Viudes et al. (2002), mas que, no estudo de Colombo et al. (1999) em hospitais de São Paulo e do Rio de Janeiro, obteve as seguintes frequências: *Candida albicans* (37%), *Candida parapsilosis* (25%), *Candida tropicalis* (24%), *Candida rugosa* (5%), *Candida glabrata* (4%), e de Braga (2006), com *C. albicans* (50%), *C. parapsilosis* (26,1%) e *C. tropicalis* (16,3%).

1.5 Fatores predisponentes para candidemia

A candidemia ocorre em razão do rompimento do equilíbrio parasita-hospedeiro, provocado por alteração física na barreira tecidual, microbiota local e imunológico (GIOLO; SVIDZINSKI, 2010).

Algumas comorbidades desempenham papel importante no desenvolvimento de candidemia e, conseqüentemente, no desequilíbrio parasita-hospedeiro, como: doenças imuno-hematológicas, idade superior a 65 anos ou crianças menores de um ano de idade, insuficiência renal, diabetes, quimioterapia, radioterapia, cirurgias e corticoterapia, tempo prolongado de internação hospitalar e neutropenia (GIOLO; SVIDZINSKI, 2010).

Em um estudo mais recente a respeito de comorbidades e das condições favorecedoras à candidemia identificou-se nutrição parenteral, sonda vesical, ventilação mecânica, cateter venoso central, internação em unidade de terapia intensiva (UTI), transplante de órgãos e células-tronco, uso de antibióticos de amplo espectro, uso de corticoides e hemodiálise como fatores associados à evolução da candidemia (KOFTERIDIS et al., 2017).

Essa predisposição e associação com comorbidades é demonstrada em diversos estudos científicos que comprovam a influência do ambiente no desenvolvimento da candidemia por espécies de *Candida* e no impacto no prognóstico dos pacientes, como aqueles pacientes neutropênicos, com o uso de cateter venoso central, com doenças onco-hematológicas e imunodeprimidos (KOFTERIDIS et al., 2017).

Nos Estados Unidos, estudo desenvolvido por Hachem et al. (2008), no qual seiscentos e trinta e cinco pacientes com candidemia foram analisados, o cateter foi a fonte de candidemia em 36% dos pacientes e a neutropenia um fator de risco.

Já no Japão, dos 174 pacientes com candidemia, 35 (20,1%) deles foram diagnosticados com endoftalmite fúngica endógena, sendo que *Candida albicans* obteve as seguintes frequências: neutropenia (14,3 vs. 5,8%, $p = 0,141$), colocação de cateter venoso central (CVC/94,3 vs. 71,2%, $p = 0,004$) (KATO et al., 2018). Em outro estudo realizado no Japão, os resultados corroboram também com a influência do cateter na taxa de mortalidade dos pacientes, como observa-se no estudo de Hirano, Sakamoto e Ohnishi (2015), que demonstra

uma alta taxa de mortalidade para aqueles com CVC, enquanto a remoção de um CVC (OR = 0,03, intervalo de confiança de 95% = 0,002-0,3, $p = 0,01$) foi associada a uma menor taxa de mortalidade e maior risco para idosos (65 anos).

No Brasil, em estudo desenvolvido por Braga (2006) os fatores associados à mortalidade foram a manutenção do cateter venoso central (OR= 11,46; IC 95% = 3,18- 41,26) e o uso de antagonista de H2 (OR =2,64-IC95% = 1,00-7,01), que favoreceram a invasão hematogênica por espécies de *Candida*.

Quanto ao fator idade como fator predisponente, na Argentina, a candidemia foi diagnosticada em 5,4% dos neonatos, 1,7% dos lactentes, 6,5% das crianças, 31,8% dos adultos e 52,7% dos idosos com idade superior a 64 anos, com mortalidade de 47,9% (TIRABOSCHI, et al., 2017). Em Taiwan, a partir de 130 casos fatais de candidemia, os pacientes mais predisponentes a ter *C. albicans* foram aqueles com idade de 65 anos, imunossuprimidos, com leucocitose, internados na unidade de terapia intensiva (UTI) e em uso de cateteres (CHENG et al., 2005). No estudo de Fu et al. (2017) em pacientes neonatos e lactentes, a candidemia foi associada com a ventilação ($p = 0,037$) e com o uso do reprodutor assistido ($p = 0,012$), contribuindo para a candidemia em crianças com menos de um ano de idade.

Outro fator importante na evolução para a candidemia são as neoplasias, que estão intrinsecamente associadas e evidenciadas em diversos estudos científicos, como desenvolvido na Índia em pacientes com candidemia, sendo a maioria com leucemia linfocítica aguda (LLA) e com uma associação significativa de candidemia com leucopenia, medicamentos quimioterapêuticos, corticosteroides e presença de dispositivo (DEWAN et al., 2015).

1.6 Taxa de mortalidade

A infecção sanguínea (IS) causada por espécies de *Candida* é considerada, reconhecidamente, como a quarta causa mais comum de infecção sanguínea nosocomial e apresenta mortalidade entre 30% e 40%) (MIKULSKA; DEL BONO; RATTO, 2012). Em outro estudo desenvolvido por Eggimann, Garbino e Pittet (2003), a taxa de mortalidade de candidemia foi entre 40% e 70% dos pacientes diagnosticados. As variações de taxa de mortalidade são influenciadas por diversos fatores, como localização, uso de medicamentos, morbidades, nível da saúde de um país, dentre outros que predizem a taxa de mortalidade.

Em outros estudos, como o de Braga (2006), a taxa de mortalidade geral foi de 46,7% e a mortalidade no período de até sete dias após o episódio de candidemia foi de 18,4%.

Em estudos mais recentes, como os de Motta et al. (2017), a incidência de candidemia foi de 0,23 casos em cada 1.000 pacientes/dia, com taxa de mortalidade de 32% (n = 21) em crianças no Brasil, ao passo que nos EUA a taxa de mortalidade bruta em pacientes com candidemia em trinta dias foi de 13% (BENEDICT et al., 2018).

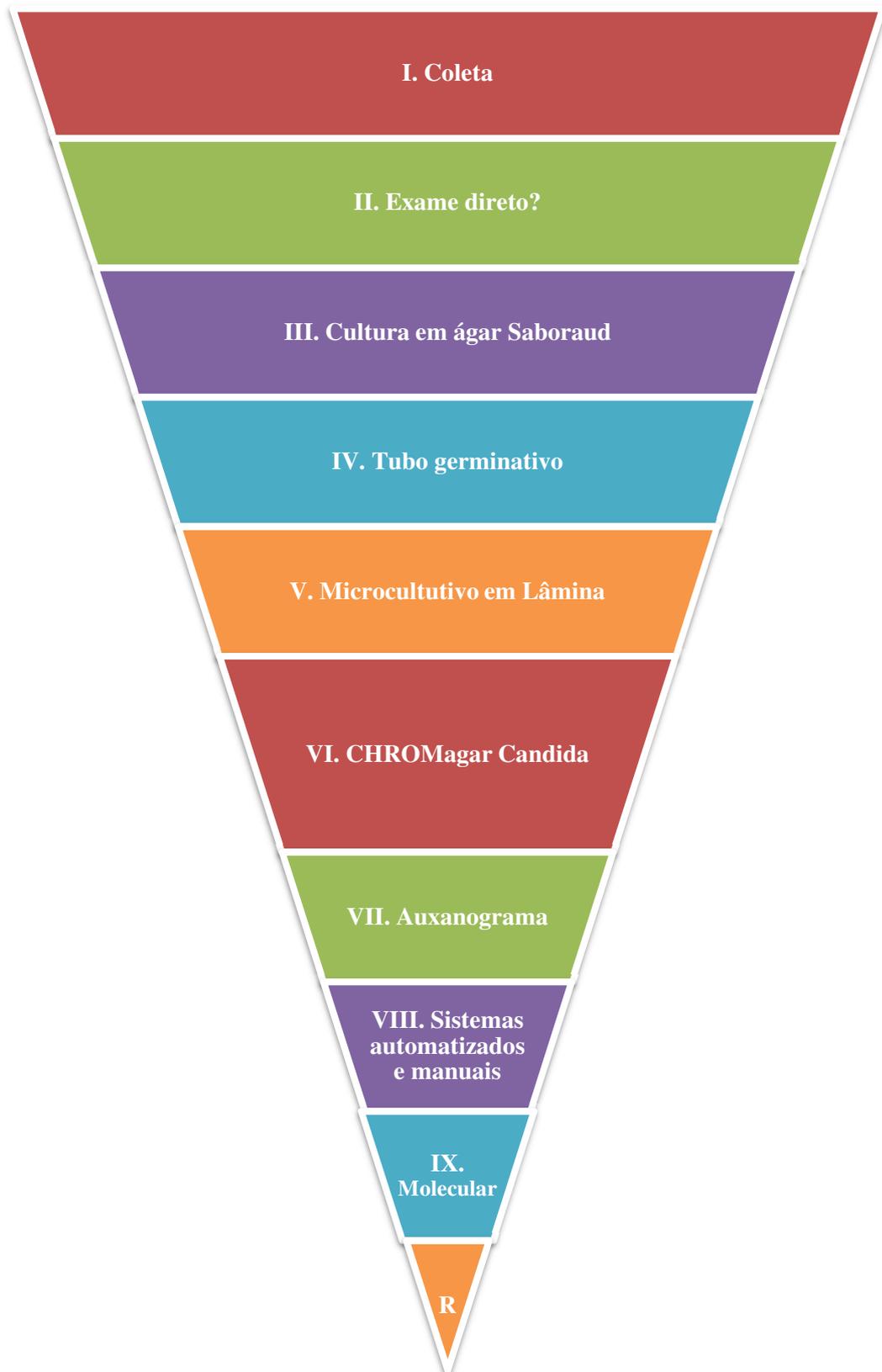
1.7 Métodos de diagnósticos de doenças causadas por *Candida*

Infecções invasivas causadas por leveduras do gênero *Candida* está relacionada às altas taxas de mortalidade e alto custo hospitalar, sendo os maiores sítios de infecções de *Candida* sp. relacionadas ao trato urinário e às infecções na corrente sanguínea (MIMICA et al., 2009).

Para diminuir as morbidades ligadas aos casos de infecções por *Candida*, o diagnóstico eficaz e eficiente é importante, principalmente em ambiente nosocomial (MIMICA et al., 2009). Para tanto, existe necessidade de um diagnóstico adequado: o primeiro é o clínico, o qual detém certa complexidade, uma vez que diversos sintomas – como febre, náuseas e vômitos – são ocorrências comuns e inespecíficas em pacientes, já que não permite predizer se a origem é bacteriana ou fúngica, por exemplo (MIMICA et al., 2009). No entanto, a presença de sinais e sintomas é o gatilho para a tomada de decisões e investigações laboratoriais (MIMICA et al., 2009).

Segundo Brasil (2004), o monitoramento dos pacientes deve ser feito com amostras biológicas e exames micológicos, como de sangue, escarro, pontas de cateteres, líquido peritoneal e urina. Atualmente, o monitoramento micológico é um importante aliado no contexto hospitalar em razão da quantidade de óbitos e das morbidades que ocorrem comumente nesses ambientes.

A importância do diagnóstico e do monitoramento dos pacientes foi alvo do estudo de monitoramento micológico em ambiente nosocomial, tendo sido recuperados, no centro cirúrgico de um hospital, 32 gêneros de fungos anemófilos e 31 nas UTIs (MARTINS-DINIZ et al., 2005). Os autores ressaltaram a presença de leveduras em 39,4% dos profissionais da saúde e em 44% das amostras do mobiliário, com predomínio do gênero *Candida* (*C. albicans*, dentre outras) (MARTINS-DINIZ et al., 2005).

Figura 1 – Fluxograma do diagnóstico para *Candida spp.*

Fonte: Brasil (2004, 2013).

Fase pré-analítica

I. Coleta: Para o diagnóstico e o monitoramento micológico utiliza-se um fluxo laboratorial, que se inicia na fase pré-analítica com a coleta, transita na fase analítica com testes, cultura e identificações, seguindo para a fase pós-analítica, com a liberação do laudo e dos resultados. Dentre as fases citadas, a coleta é a fase mais importante de uma atividade laboratorial, isso porque existe risco de contaminação da amostra ou má coleta, que consequentemente prejudicaria as etapas seguintes. Portanto, nesse momento é importante cumprir os protocolos de coleta de material e de transporte. Para as hemoculturas, em caso de suspeita clínica parte-se para a avaliação laboratorial: normalmente, os protocolos laboratoriais exigem a coleta de no mínimo duas a quatro amostras (hemocultura aeróbia e anaeróbia) por episódio infeccioso, sempre precocemente no início dos sintomas de infecção e antes do início da antibioticoterapia (BRASIL, 2004; BRASIL, 2013).

Fase analítica

- II.** Pode ser realizado, nessa etapa, o exame direto do material coletado, geralmente usado para exames de pelos, biópsia, exsudados, dentre outros materiais biológicos. Para tanto, são utilizados KOH (20%) em lâmina de microscopia e amostra a ser analisada (BRASIL, 2013).
- III.** Cultura em ágar Sabouraud com cloranfenicol: esse Agar contém peptonas e é importante para o cultivo de fungos filamentosos e leveduriformes. Espécies do gênero *Candida* tendem a apresentar coloração branca ou creme, em colônias homogêneas de textura cremosa e superfície lisa (BRASIL, 2013).
- IV.** Prova do tubo germinativo: consiste na utilização de uma suspensão em tubo com colônia isolada com soro humano (0,5), incubação a 37°C durante 2 a 3 horas. Esse tempo de espera é importante porque observa-se na *C. albicans* a filamentação ou o brotamento. Essa técnica simples, tem se mostrado também eficaz na diferenciação de *C. albicans* para espécies não *albicans*, como mostra estudo com 87 amostras identificadas como *Candida albicans* (87%), no qual em apenas uma não se observou a formação de tubo germinativo ($\approx 1,15\%$) (PEREIRA, 2010).
- V.** Prova do microcultivo em lâmina: técnica utilizada com ágar-fubá-Tween 80 ou ágar-arroz-Tween 80, com o objetivo de que a incubação nesse meio favoreça o desenvolvimento de conídios e filamentação. Muito utilizado na micromorfologia e,

consequentemente, na diferenciação das espécies. As lâminas permanentes são obtidas pelo dessecamento da película do cultivo, sendo coradas com azul tripan ou azul de metileno. Os cultivos semipermanentes, montados e corados pelo azul-algodão, ácido láctico-ácido fênico, bem como os permanentes, permitem o estudo morfológico comparativo das espécies de *Candida* (BRASIL, 2004).

- VI. CHROMagar *Candida*: meio seletivo muito utilizado na diferenciação, no isolamento e no reconhecimento de culturas mistas sugestivas de *Candida*. 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 (BRASIL, 2004).
- VII. Provas bioquímicas: a capacidade de fermentar carboidratos, ao lado do auxanograma, completará o perfil bioquímico da levedura, permitindo a identificação acurada de gênero e espécie. As características morfológicas são fundamentais para concluir a identificação, desde que diversas espécies têm perfis bioquímicos idênticos, mas morfologias distintas. Para o zimograma, diversas fontes de carboidratos são colocadas em tubos contendo meio básico líquido. A levedura é semeada em cada tubo e, após um período de até quinze 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 (BRASIL, 2013).
- VIII. Sistemas manuais e automatizados: em se tratando de espécies de *Candida*, o mercado já dispõe de kits manuais como API 20C AUX (BioMerieux), ID 32C (BioMerieux), Candifast (International Microbio) e metodologia semiautomatizada, como os cartões de identificação de fungos Vitek (BioMerieux) (BRASIL, 2013).
- IX. Técnicas de Biologia Molecular para leveduras: em razão da alta sensibilidade e especificidade, os métodos moleculares são utilizados na identificação de diversos microrganismos. Sabe-se hoje que existe a região *International Transcribed Spacer* (ITS), mais precisamente ITS 1 e ITS 2, localizadas nos genes 18s, 5,8s, e 28s do DNA ribossômico. Essas regiões estão localizadas entre os genes 18S, 5,8S e 28S e são utilizadas para identificar os microrganismos com base na variedade molecular encontrada nesses organismos (SCHOCH et al., 2012). As técnicas moleculares baseadas na reação em cadeia da polimerase PCR são as mais utilizadas na identificação das espécies de *Candida*.

1.8 Tratamento das infecções por *Candida* sp.

As infecções fúngicas invasivas e potencialmente fatais estão relacionadas aos casos de morbidade e mortalidade, especialmente em pacientes imunocomprometidos (ROEMER; KRYSAN, 2014). Desde então se sabe da existência de apenas três classes de antifúngicos: os polienos, os azóis e as equinocandinas (ROEMER; KRYSAN, 2014). Além da divisão por classe, os antifúngicos dividem-se entre naturais e sintéticos ou semissintéticos (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004).

Antifúngicos naturais são aqueles produzidos por microrganismos e com capacidade de inibir o desenvolvimento ou matar outros, como os polienos. Quanto aos sintéticos ou semissintéticos, existe a flucitosina, derivados azólicos, alilaminas, derivados morfolínicos, equinocandinas (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004).

Os antifúngicos poliênicos são uma classe de medicamentos com capacidade de ligar-se ao ergosterol, molécula encontrada em membranas celulares fúngicas, favorecendo a abertura de poros na membrana, levando à alteração da permeabilidade e à consequente morte da célula fúngica. Ainda, pode provocar cascata de reações oxidativas, contribuindo também para a degradação e a morte celular (SANT et al., 2016).

Dentre os poliênicos utilizados em ambientes nosocomiais, os principais agentes desse grupo são a anfotericina B (1958) e a nistatina (1954), que representam uma quantidade ínfima dos mais de 200 antibióticos macrólidos-poliênicos produzidos pelo actinomiceto de solo *Streptomyces* (SANT et al., 2016).

Anfotericina B possui boa ação antifúngica em micoses endêmicas, como *Paracoccidioides brasiliensis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans* e boa atividade contra espécies de *Candida* (MARTINEZ, 2006). Quanto aos efeitos colaterais, anfotericina B pode potencializar a nefrotoxicidade de drogas como aminoglicosídeos e ciclosporina que, por sua vez, são nefrotóxicos em potencial (FALCI; PASQUALOTTO, 2015).

Os efeitos colaterais do uso de anfotericina B apresentam reações agudas, como calafrios, febre, náuseas, vômitos, cefaleia, hipotensão, taquicardia e dispneia, que se correlaciona com a liberação de TNF alfa e IL-6 e reações subagudas, como anemia, neutropenia, plaquetopenia, alterações hepáticas, toxicidade cardíaca e nefrotoxicidade (FALCI; PASQUALOTTO, 2015).

Quanto à nistatina, possui estrutura molecular semelhante à anfotericina B, com o mesmo mecanismo de ação. É ativa contra a maioria das infecções causadas por espécies de

Candida, porém, é demasiadamente utilizado com profilaxia e tratamento de candidíases superficiais de pele e mucosas (SHIP et al., 2007). Os efeitos adversos ocasionados são raros e normalmente dermatite e distúrbios gastrointestinais são os mais relatados (PATEL; SCHWARTZ; LAMBERT, 2017).

Outro grupo importante no tratamento das diversas formas de infecção fúngica são os azólicos, que são medicamentos antifúngicos constituídos por um anel pentagonal com três átomos de carbono e dois de nitrogênio (imidazólicos) ou, ainda, por dois de carbono e três de nitrogênio (triazólicos) (SHIP et al., 2007). Segundo Pfaller et al. (2013) e Pappas et al. (2016), os azólicos são os antifúngicos mais utilizados em pacientes com infecções por *Candida*.

Dentre o grupo dos azólicos existem aqueles de primeira geração, como cetoconazol e miconazol, que são aplicados principalmente por terem baixa solubilidade em água e biodisponibilidade oral limitada, além de efeitos colaterais inaceitáveis quando administrados por via oral; os de segunda geração são fluconazol e itraconazol; por fim, os de terceira são voriconazol e posaconazol (GIRMENIA, 2009).

Quanto ao mecanismo de ação, todos os azólicos compartilham a inibição do citocromo fúngico p450 da família 51 (CYP51 ou esterol 14 α -desmetilase), utilizado na biossíntese do ergosterol das membranas fúngicas (WHITE; MARR; BOWDEN, 1998).

Dentre os azólicos, o fluconazol e o itraconazol têm sido demasiadamente utilizados na substituição da anfotericina B em pacientes com micoses sistêmicas, como candidemia, criptococose e alguns casos de coccidioidomicose e o itraconazol, em razão da sua boa atividade antifúngica contra alguns fungos, como a blastomicose, histoplasmose e algumas aspergiloses (GIRMENIA, 2009).

Quanto ao voriconazol, segundo Ship et al. (2007) esta tem sido uma das medicações mais utilizadas, uma vez que possui capacidade de bloquear mais intensamente a síntese de ergosterol em fungos filamentosos do que os outros azólicos, principalmente contra *Aspergillus* e *Candida*, inclusive aqueles resistentes ao fluconazol. Os azólicos apresentam poucos efeitos adversos, como náuseas e vômitos e alguns casos de hipertensão e cefaleia (WHITE; MARR; BOWDEN, 1998).

As equinocandinas são uma nova classe de drogas que inclui caspofungina, micafungina e anidulafungina, com capacidade de inibição da glucana sintase, impedindo a síntese de glucanas da membrana celular fúngica. Essa nova classe possui efeito fungicida sobre todas as espécies de *Candida* (CHEN; SORREL, 2007; NETT; ANDES, 2016).

Uma nova classe de drogas, as equinocandinas, demonstraram ter efeitos fungicidas em todas as espécies de *Candida* (NETT; ANDES, 2016). Os efeitos adversos são menos

frequentes do que com a anfotericina B e a interação com outros medicamentos é menor do que com as drogas azólicas (MARTINEZ, 2006).

Existem ainda novas classes de antifúngicos, como alilaminas e drogas análogas aos ácidos nucleicos. As alilaminas, como terbinafina e naftifina e os tiocarbamatos atuam inibindo a síntese de ergosterol (provoca acúmulo de esqualeno), impossibilitando a ação da enzima esqualeno-epoxidase (SANTOS et al., 2018).

Alilaminas possuem atividade contra fungos dermatófitos e cepas de *Candida* resistentes a outras drogas e são bastante eficazes no tratamento tópico das dermatofitoses, bem como da candidíase cutânea (FUENTEFRÍA et al., 2018). Os efeitos adversos dependem da forma de administração: se for via oral, podem ocorrer anorexia, náuseas, vômitos e diarreia, sendo que se for tópico o paciente poderá ter urticária e exantema (FUENTEFRÍA et al., 2018).

Em relação aos análogos aos ácidos nucleicos, atualmente existe a flucitosina, uma antimetabólico pirimidina sintético que atua diretamente sobre os organismos fúngicos mediante a inibição competitiva na absorção de bases púricas e pirimidina e indiretamente no metabolismo intracelular para 5 fluoracilo (SANTOS et al., 2018). Atualmente, tem se recomendado a utilização da flucitosina em associação com outros antifúngicos, como anfotericina B para casos de micoses sistêmicas e meningites ocasionadas, como *Cryptococcus* sp e *Candida albicans* (SANTOS et al., 2018). Os efeitos adversos para esses medicamentos são náuseas, vômitos, diarreia e menos comumente a enterocolite (FUENTEFRÍA et al., 2018).

2 JUSTIFICATIVA

A candidemia é uma das principais doenças que acometem pacientes nosocomiais em todo o mundo e está associada aos casos de óbitos hospitalares. Os poucos registros epidemiológicos emperram na avaliação e na subnotificação dos serviços hospitalares aos serviços de vigilância epidemiológica que funcionam nos hospitais, bem como no delongamento da identificação laboratorial, que acaba por comprometer o tratamento adequado e eficaz para os casos de candidemia.

O déficit da relevância e dos registros associados a protocolos medicamentosos falhos, além da exarcebação na utilização de drogas, indica a necessidade de desenvolvimento de estudos epidemiológicos que retratem com fidedignidade o processo de infecção por *Candida*, como os principais sinais e sintomas, o tratamento e a ocorrência de óbitos e, principalmente, quais são as espécies envolvidas.

Além da importância do estudo de candidemias descrito, a avaliação local da doença fúngica contribui significativamente para a compreensão das principais espécies envolvidas em razão da grande variabilidade infecciosa, dadas as espécies pertencentes ao gênero *Candida*.

Assim, a avaliação da prevalência de candidemia é um importante estudo que favorece o entendimento sobre a doença nosocomial fúngica e poderá contribuir para o desenvolvimento, em médio e longo prazo, de políticas públicas com mais relevância para o tratamento fúngico.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Analisar a frequência de Candidemia em um hospital público terciário no Brasil.

3.2 Objetivos específicos

- ✓ Avaliação quantitativa do número de casos de candidemia nos últimos cinco anos;
- ✓ Apreciação dos casos de candidemia utilizando estatística descritiva e analítica mediante comparação com grupo controle;
- ✓ Correlação clínica medicamentosa com prognóstico do paciente;
- ✓ Associação dos fatores críticos do paciente, como comorbidades no desenvolvimento de candidemias.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Localidade

Estudo foi realizado em um hospital terciário, público, de alta complexidade e localizado em Goiânia/GO, com 210 consultórios e 239 leitos hospitalares, sendo destes 81 cirúrgicos, 74 clínicos, 21 leitos obstétricos, 31 leitos pediátricos, 6 leitos de isolamento e 26 de cuidados intensivos.

Os pacientes provêm da Secretária Municipal de Saúde ou encaminhamento de outras cidades ou estados do país para atendimento médico hospitalar no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás/EBSERH.

O período analisado compreende de 1º de janeiro de 2012 a 1º de janeiro de 2017, mediante pesquisa e análise de dados laboratoriais e clínicos registrados em prontuários.

4.2 Critérios

4.2.1 Critérios de inclusão

O critério de inclusão foi identificado a partir da vigilância dos resultados de hemocultura positivos para *Candida sp.* do laboratório de Microbiologia HC/UFG/EBSERH. Um caso incidente de candidemia será considerado como um ‘episódio’ na investigação clínica e laboratorial se ocorrer em período inferior a 30 dias.

4.2.2 Critérios de exclusão

Não foram inclusos prontuários com informações parciais, incompletas e que prejudiquem a análise do panorama de candidemia.

4.2.3 Grupo controle

Na ausência de hemocultura positiva para *Candida sp.* no período analisado, foi realizada a exclusão parcial da análise, que contribuiu como grupo controle para o estudo. Portanto, o grupo controle foi constituído por pacientes com resultados laboratoriais de hemoculturas negativas no Hospital das Clínicas HC/UFG/EBSERH. O quantitativo utilizado

como controle negativo teve por base o quantitativo com hemocultura positiva, podendo variar de 25% a 50% para análises descritivas e analíticas do estudo.

4.3 Identificação laboratorial

4.3.1 Coleta de hemocultura

Em pacientes internados e suspeitos de sepse ou candidemia, mediante solicitação médica, coletaram-se duas amostras de sangue em frascos para hemocultura entre 10 e 20 ml com intervalo arbitrário de 30 a 60 minutos e em punções diferentes.

Os frascos onde são feitos os plantios primários das hemoculturas contêm: TSB (caldo tripticase de soja), hemina, SPS (polianetol sulfato de sódio), sensor para detecção de CO₂, suplemento de vitamina B6 para os meios aeróbios, suplemento de vitamina K para os meios anaeróbios, extratos de leveduras e redutores. Posteriormente, o frasco de hemocultura foi encaminhado ao laboratório de microbiologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (UFG) e inserido no BD BACTEC™, sistema automatizado desenvolvido para detectar o crescimento de microrganismos em amostras de sangue. O BD BACTEC™ FX não é invasivo e monitora, agita e incuba frascos simultânea e continuamente.

4.3.2 Sistema de detecção do crescimento de *Candida sp.*

A metodologia do sistema BD BACTEC FX é baseada na detecção da fluorescência emitida por um sensor nos frascos com meios de cultura. O sistema é de ultra sensibilidade e monitora, em intervalos de 10 minutos, as amostras de hemocultura, acelerando o tempo de detecção e fornecendo alarmes tanto visuais quanto sonoros, no caso de amostras positivas. Para *Candida sp.* ou quaisquer espécies de fungos são padronizados sete dias para detecção.

4.3.3 Cultura e identificação da espécie

Após alarme de positividade, 1.000 microlitros (1 ml) com o conteúdo da hemocultura foram subcultivados na placa de Ágar Sabouraud e incubados a 30° C por 24 ou 48 horas, conforme exigido pela Phoenix e a técnica de gram para verificar a presença de germes e posteriormente inoculado em CHROMAGAR *Candida*, que é um meio de isolamento e identificação para *Candida albicans*, *C. tropicalis* e *C. krusei* de amostras clínicas. O BBL

CHROMagar *Candida* é um meio seletivo para diferenciação utilizado para o isolamento de fungos. Com a inclusão de substratos cromogênicos no meio, as colônias de *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. krusei* produzem cores diferentes, permitindo a detecção direta dessas espécies de leveduras na placa de isolamento.

As colônias de *C. albicans* aparecem com uma cor verde-clara a verde médio, as de *C. tropicalis* aparecem de azuis esverdeadas a azul metalizado e as de *C. krusei* aparecem cor-de-rosa claro com um rebordo esbranquiçado.

Outras espécies de leveduras poderão desenvolver a sua cor natural (creme) ou aparecer cor-de-rosa ou cor de malva clara a escura [*Candida (Torulopsis)*]. Uma vantagem adicional desse meio consiste na fácil detecção de culturas mistas de leveduras devido à apresentação das suas colônias com cores diferentes. O CHROMAGAR *Candida* foi utilizado como teste de triagem na identificação de espécies provenientes das Clínicas e Unidades de Terapia Intensiva do Hospital das Clínicas de Goiás UFG/EBSERH.

Caso não seja possível a identificação da espécie utilizando CHROMAGAR *Candida*, segue-se para o sistema BD Phoenix utilizando painel BD para leveduras, com acurácia de 98% para os isolados leveduriformes e que realizam provas bioquímicas, substratos fluorogênicos e cromogênicos.

Após 24 horas foi realizada a verificação do sistema mediante um indicador de confiança. Um resultado é aceito para o Phoenix se o valor de confiança for >95%; valores inferiores a 95% exigem a repetição do teste no BD Phoenix.

4.4 Uso de fontes secundárias de dados e metodologia de análise

Foram realizados estudos e investigação clínico-laboratorial dos prontuários de todos os pacientes que apresentaram amostras positivas para fungos em geral; de cada paciente foram analisados apenas os prontuários de exames relativos ao diagnóstico de infecções por fungos e exames bioquímicos e hematológicos solicitados juntamente com dados clínicos (a exemplo de febre e dores) e sociais (gênero, idade etc.).

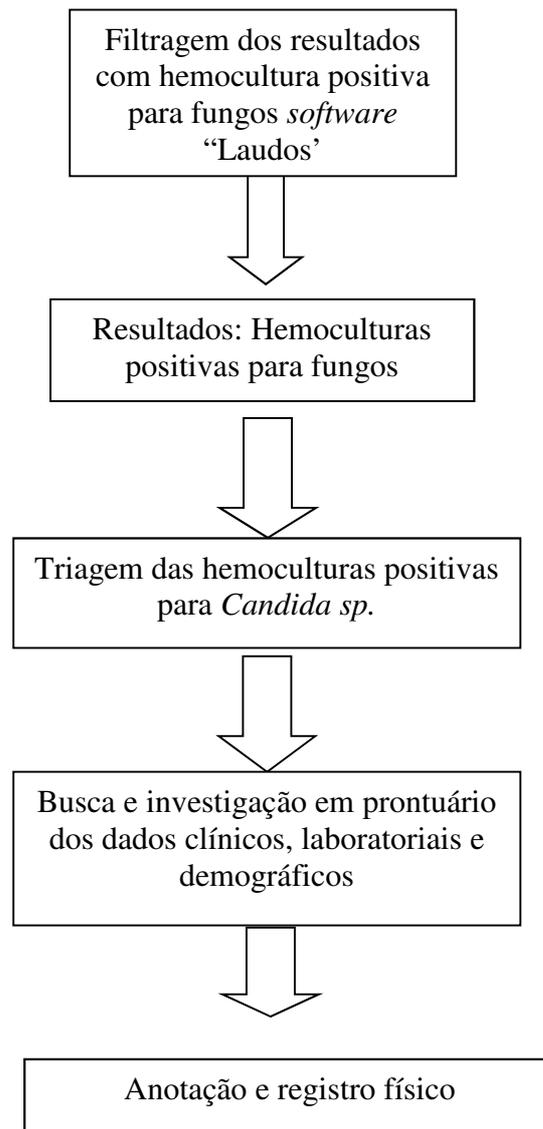
Os dados dos pacientes foram usados para a tabulação, criando novas planilhas contendo informações dos prontuários, e não mais o nome do participante, de forma a preservar a identidade deste. Todos os participantes foram identificados por um sistema de código, formado por números e letras indicando o número do participante e a origem do material, como exemplificado: HEM- 01 (HE= Hospital Eduardo de Menezes; 01= participante 01).

Os prontuários dos pacientes foram revisados com o auxílio de uma tabela padronizada para a coleta de informações. Foram anotados dados, desde que disponíveis, como data da coleta do material, idade e gênero do paciente, resultados de outros exames, como, por exemplo, o hemograma, a dosagem de proteína C reativa e testes para verificação de atividade renal (como creatinina e ureia). Além disso, foram incluídos dados complementares como o uso de medicamentos, comorbidades como diabetes, leucemias, uso de cateteres e fatores predisponentes. As comorbidades foram definidas como moléstias e condições que motivaram a internação dos pacientes; como fator predisponente, tem-se qualquer procedimento diagnóstico ou terapêutico e complicações surgidas durante a hospitalização. Posteriormente, os pacientes foram divididos em diversos grupos conforme a comorbidade, o gênero e o local de internação. Os dados de identificação microbiológica realizados no presente projeto foram relacionados com os dados dos pacientes, com o objetivo de se observar se existe tendência de que determinada espécie de *Candida* esteja mais presente, ou não, em determinada comorbidade, por exemplo, mas outras variáveis também serão consideradas.

4.4.1 Coleta de dados e investigação clínica

Para investigação clínica laboratorial foi consultado, inicialmente, o sistema Laudos do laboratório clínico do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás/EBSERH, que selecionou grupos de pacientes com hemoculturas positivas para fungos de janeiro de 2012 a janeiro de 2017. Posteriormente, foi realizada secessão de hemoculturas positivas para *Candida sp.* Com base no número de prontuários identificados no sistema Laudos, a pesquisa seguiu para investigação de pelo menos oitenta prontuários mediante solicitação ao setor de arquivos do HC/UFG/EBSERH. Com o prontuário, este estudo avançou para a coleta e o registro físico (folheto) de informações clínicas (sinais, sintomas, comorbidades, tratamento, dentre outros) e laboratoriais (contagem de neutrófilos, hemoglobina, contagem global de leucócitos, ureia e creatinina) dos pacientes com candidemia através da revisão de prontuários médicos.

Figura 2 – Fluxograma de coleta de dados



4.5 Variáveis do estudo

Foram analisadas as seguintes variáveis: idade, gênero, comorbidades, condições clínicas, uso de cateteres, cirurgias, corticoterapia, neutropenia, comprometimento renal (ureia e creatinina), valores de hemoglobina, leucograma e uso de antifúngicos. O seguimento dos casos a partir das informações clínicas sobre a evolução dos pacientes foi coletado até o fim da hospitalização (alta hospitalar) ou até o óbito. Todos os dados foram analisados através de estatísticas descritiva e analítica.

4.6 Análise estatística

O programa Microsoft® Excel 2007 foi usado para tabulação dos dados e a análise estatística foi realizada pelo programa SPSS® for Windows®, versão 21.0. Para avaliar a influência entre a variável sexo em relação às variáveis do perfil sociodemográfico, antibióticos e antifúngicos foram utilizados os testes Qui Quadrado e Exato de Fisher. Para analisar a variável óbito em relação às variáveis do perfil sociodemográfico, antifúngicos e antibióticos foi utilizado o teste Análise de Regressão Logística univariada. Foi utilizado como nível de significância o valor 5% ($p < 0,05$).

4.7 Aspectos éticos

Este projeto possui implicações éticas, pois envolve armazenamento temporário e análise de prontuários médicos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), conforme o Parecer 2.728.306 em anexo.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

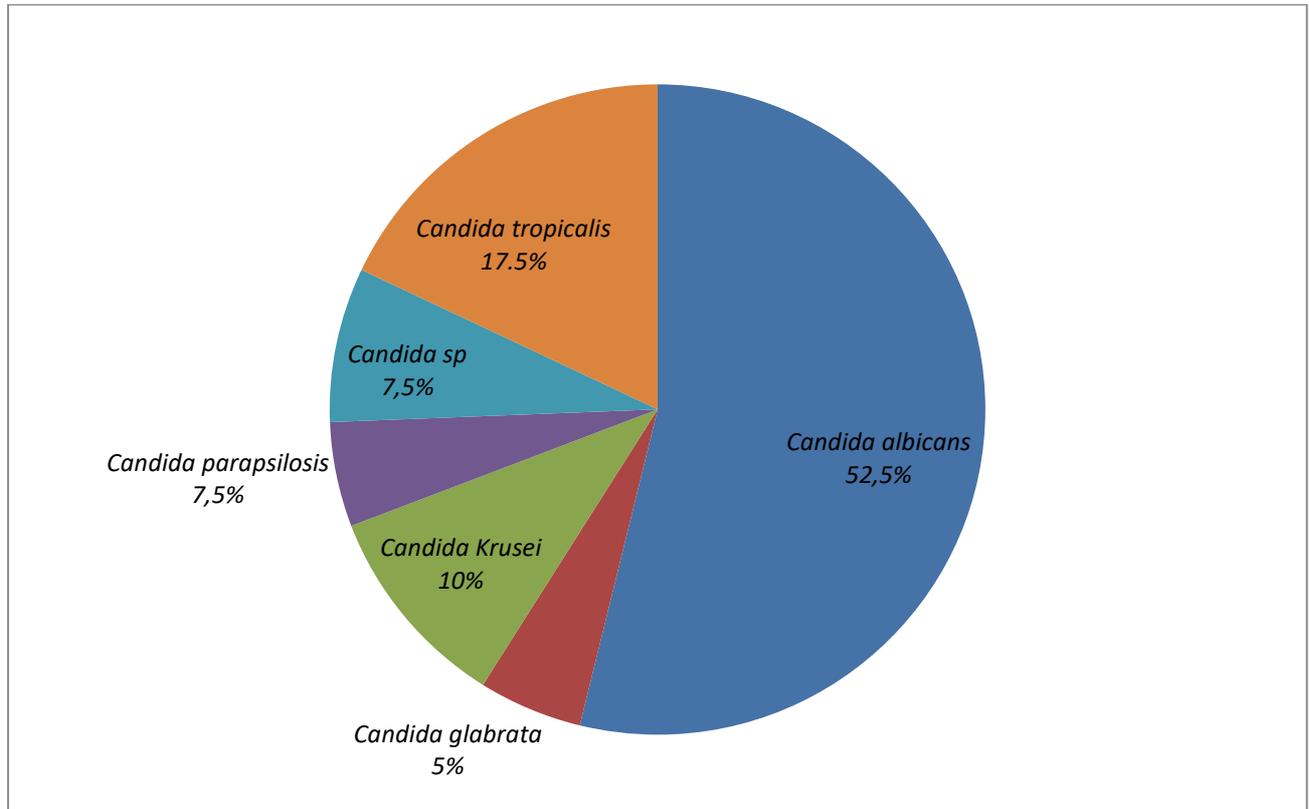
5.1 Determinação da frequência de *Candida sp.* e candidemia

Obteve-se, no período analisado, 49.998 (quarenta e nove mil, novecentos e noventa e oito) pacientes internados, com a seguinte incidência de candidemia: 0,8 casos a cada 1.000 (mil) internados, sendo avaliado, no período, um total de 18.069 (100%) hemoculturas, das quais 42,3% (7.653) para pesquisa de fungos em hemocultura, 57,33% (10.360) para hemocultura de aeróbios e 0,31% (56) para anaeróbios.

A incidência global de candidemia (0,8 casos/1.000 internações) difere dos resultados encontrados por Henrichsen et al. (2008) – com 3,9 casos a cada 1.000 internações –, e de outros estudos no Brasil, como o de Colombo et al. (2006) – cuja incidência foi de 2,49 casos por 1.000 internações e 0,37 casos por 1.000 pacientes-dia – e o de Correa (2014) – incidência geral de 2,31 casos por 1.000 internações e 0,61 casos por 1.000 pacientes/dia. No entanto, aproxima-se de resultados encontrados em países desenvolvidos, como o Japão, com incidência de 0,056 casos/1.000 internados (HIRANO et al., 2018). Acredita-se que a qualificação dos profissionais, bem como o controle de infecção hospitalar e as técnicas preventivas para evitar a contaminação, a infecção e a contenção, possam ter influenciado na baixa incidência global de candidemia no Hospital das Clínicas (UFG/HC/EBSERH).

Do total de hemocultura para fungos constatou-se prevalência global de 1,91% (40) de *Candida sp.* em pacientes, sendo 47,5% (19) do gênero masculino e 52,5% (21) do gênero feminino. Resultados semelhantes foram alcançados por Cortes, Jaimes e Leal (2013) ao analisar a incidência e a prevalência de candidemia em sete hospitais, cuja prevalência global foi de 1,4% de *Candida sp.* em hemoculturas e no estudo de Monteiro et al. (2011), no Hospital Universitário de Santa Maria, onde 37 de 4.336 amostras coletadas para hemocultura, ou seja, 0,85%, foram positivas para *Candida sp.* e majoritariamente em indivíduos do gênero feminino.

Figura 3 – Frequência (%) global da *Candida sp.* em hemoculturas



Quanto à identificação e à frequência de *Candida sp.* nos pacientes analisados a partir da hemocultura, foram preponderantes a *Candida albicans*, com 52,5% (21/40), seguida por *Candida tropicalis*, com 17,5% (7/40), e *Candida Krusei*, com 10% (4/40), como mostra a Figura 3.

A prevalência de *Candida albicans* em pacientes com candidemia em ambientes nosocomiais é uma realidade em diversos estudos científicos no Brasil e no mundo, como apresenta Hirano et al. (2018) em 126 isolados de *Candida sp.* em hemoculturas, tendo obtido 36% de *Candida albicans*, 26% de *Candida parapsilosis*, 12% de *Candida glabrata*, 14% de *Candida guilliermondii*, 3% de *Candida tropicalis* e 1% de *Candida pelliculosa*, além de outras espécies não identificáveis de *Candida sp.* (8%).

Outros estudos, como o de Trouve et al. (2016), na Bélgica, encontraram mais prevalentemente *Candida albicans* (50,4%), seguida por *Candida glabrata* (27,3%) e *Candida parapsilosis* (9,8%).

No Brasil, em estudos como o de Colombo et al. (1999), a frequência de *Candida albicans* permanece majoritária em pacientes com candidemia, no entanto, há um crescimento de casos de candidemia por espécies não *albicans*, como *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis*.

Neste estudo em questão, na avaliação da frequência de candidemia por espécies não *albicans*, observa-se alta prevalência de *Candida tropicalis* e *Candida Krusei*, conforme Figura 3. Por se tratar de microrganismos oportunistas nos ambientes nosocomiais, especialmente em pacientes neutropênicos e em tratamento de neoplasia hematológica (GOLDANI; MARIO, 2003), com cirurgia gastrointestinal e exposição prévia ao fluconazol (HACHEM et al., 2008), a presença dessas espécies no estudo justifica-se, sobretudo porque essas características são comuns no grupo de pacientes com candidemia no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás.

5.2 Aspectos clínico demográfico e frequência por variável independente

Tabela 1 – Descritivo dos pacientes com candidemia

Amostra Positivo n=40						
Fator/Gênero	Masculino		Feminino		Total	
	n	%	n	%	n	%
Idade						
0 a 5 anos	2	10,5	6	28,6	8	20,0
20 a 40 anos	3	15,8	2	9,5	5	12,5
41 a 59 anos	6	31,6	5	23,8	11	27,5
≥ 60 anos	8	42,1	8	38,1	16	40,0
Internado						
Clínica cirúrgica	4	21,1	2	9,5	6	15,0
Clínica médica	3	15,8	6	28,6	9	22,5
Clínica tropical	1	5,3	0	0,0	1	2,5
Obstetrícia	0	0,0	1	4,8	1	2,5
Pediatria	1	5,3	0	0,0	1	2,5
Pronto-Socorro	1	5,3	3	14,3	4	10,0
Serupe	1	5,3	0	0,0	1	2,5
UTI cirúrgica	6	31,6	4	19,0	10	25,0
UTI médica	1	5,3	0	0,0	1	2,5
UTI neonatal	1	5,3	5	23,8	6	15,0
Cateter central						
Não	17	89,5	14	66,7	31	77,5
Sim	2	10,5	7	33,3	9	22,5
Cateter periférico						
Não	0	0,0	3	14,3	3	7,5
Sim	19	100,0	18	85,7	37	92,5
Sonda nasogástrica						
Não	7	36,8	9	42,9	16	40,0
Sim	12	63,2	12	57,1	24	60,0

Tabela 2 – Frequência (%) das espécies de *Candida* por faixa etária

Fator/Idade	0 a 5 anos		20 a 40 anos		41 a 59 anos		≥ 60 anos		df	p
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Hemocultura										
<i>Candida albicans</i>	5	62,5	4	80,0	5	45,5	7	41,2		
<i>Candida glabrata</i>	0	0,0	1	20,0	0	0,0	1	5,8		
<i>Candida Krusei</i>	1	12,5	0	0,0	1	9,1	2	11,8		
<i>Candida parapsilosis</i>	1	12,5	0	0,0	0	0,0	2	11,8		
<i>Candida sp.</i>	1	12,5	0	0,0	1	9,1	1	5,8		
<i>Candida tropicalis</i>	0	0,0	0	0,0	3	27,3	4	23,5		
Total	8	100,0	5	100,0	11	100,0	17	100,0	18	0,625

Teste: qui quadrado.

Quanto à faixa etária dos pacientes com candidemia, para ambos os gêneros se obteve maior número de casos de candidemia com idade superior a quarenta e um anos, com mediana de 55 anos, 67,5% (27/40), destacando-se a faixa etária de 41-59 anos para indivíduos do gênero masculino, com 31,6% casos (6/19), e em crianças de 0 a 5 anos do gênero feminino, com 28,6% (6/21) casos, conforme Tabela 1.

Quanto à espécie envolvida por faixa etária, observa-se, na Tabela 2, que *C. albicans* encontra-se majoritariamente implicada nas candidemias em pacientes. Convém ressaltar que houve maior primazia das infecções fúngicas por *C. albicans* em crianças de 0 a 5 anos, com 62,5% (5/8), e em adultos de 41 a 59 anos, com 45,45% (5/11), mas, principalmente, naqueles com idade igual ou superior a 60 anos, cujo resultado foi de 41,2 % (7/17).

Dentre as espécies de *Candida* não *albicans*, prevalece a *C. tropicalis* nos indivíduos com idade de 41 a 59 anos e maiores ou igual a 60 anos, respectivamente com 27,3% (3/11) e 23,5% (4/15). Foi realizado teste de qui quadrado para os resultados da Tabela 2, no entanto, os dados não foram significativos.

Resultado similar foi obtido por França, Ribeiro e Telles (2008) em pacientes com candidemia, cuja prevalência de *Candida albicans* em indivíduos adultos foi de 59%, seguida por *Candida tropicalis* (15%), *Candida parapsilosis* (9%) e *Candida glabrata* (7%).

Em estudos com pacientes com candidemia, a maior incidência (75 por 100.000) ocorre entre os bebês de até um ano de idade (KAO, 1999) e em pacientes idosos, os quais estão mais predisponentes ao desenvolvimento de infecções, sendo *Candida sp.* o microrganismo mais isolado em adultos com idade mediana de 55 anos e em crianças de até 1 ano de idade (45% versus 49%) (PAPPAS et al., 2003).

Quanto às Unidades de Terapia Intensiva, no estudo em questão tem-se os seguintes resultados: 42,5% (17/40) dos pacientes foram acometidos por candidemia (UTIs: médica, cirúrgica e neonatal), principalmente aqueles internados na UTI cirúrgica, 25% (10/40), e

aqueles pertencentes ao gênero masculino, 31,6% (6/19), os quais faziam o uso de cateteres, especialmente os cateteres periféricos, 100% (19/19), e nasogástrico, 63,2% (12/19), conforme mostrado na Tabela 1.

No mundo, a candidíase nosocomial em ambientes fechados como UTIs ocorre pelo menos em 10% dos pacientes alojados nessas unidades, podendo representar até 15% de todas as infecções nosocomiais (EGGIMANN; GARBINO; PITTET, 2003). Em um estudo mais otimista e recente, a taxa de incidência de candidemia na UTI foi estimada em 7,6% na cidade de Bruxellas (HOARAU et al., 2018). No Brasil, pesquisa realizada por Henrichsen et al. (2008) demonstrou que oito (38%) dos 21 episódios de candidemia ocorreram em pacientes que estavam internados em Unidade de Terapia Intensiva geral e quatro (19%) em UTI pediátrica.

Convém ressaltar os diversos fatores e situações que contribuem significativamente para o desenvolvimento de candidemia em ambientes de terapia intensiva quando comparado com outros ambientes (clínicas e pronto-socorro), como tempo de internação, uso de corticoides, múltiplas transfusões, nutrição parental, uso de cateter venoso central, quimioterapia e uso de antibióticos de amplo espectro (MÁRQUEZ et al., 2017).

Ao analisar as espécies mais frequentes nos locais de internação, a *Candida albicans* foi a mais prevalente em todos os locais, com 52,5% (21/40), principalmente na clínica médica, 23,8% (5/21), na clínica cirúrgica, 19% (4/21), e na UTI cirúrgica, 14,3% (3/21). A primazia da *Candida albicans* é justificada por Braga (2006), o qual relata a prevalência da espécie em 50% (n= 46) dos isolados em hemocultura, sendo o restante por espécies não *albicans*, como *C. parapsilosis* (26,1%) e *C. tropicalis* (16,3%), localizando-se a maioria dos pacientes na clínica médica, 36 (39%), e em unidades de terapia intensiva, 14 (15,2%)

Dentre outras espécies não *albicans* identificadas, as mais prevalentes foram a *Candida tropicalis*, 17,5% (7/40), dos quais 14,3% (1/7) na clínica cirúrgica, 28,6% (2/7) na clínica médica e 57,1% (4/7) na UTI cirúrgica; e a *Candida glabrata*, representando 5% (2 casos/40) dos casos de candidemia, sendo todos em unidades de atendimento de urgência e emergência.

Nos últimos anos, nota-se crescimento significativo de candidemia e episódios de resistência antifúngica por espécies não *albicans* (COLOMBO; GUIMARAES, 2003).

Candida tropicalis e *Candida glabrata* são espécies envolvidas nos surtos de candidemia em ambientes nosocomiais no Brasil e no mundo em razão de diversos fatores, como a virulência e a fisiopatologia do microrganismo, que contribuem para os episódios de candidemia em determinados grupos de pacientes: crianças e idosos, internados em UTIs, pós-cirúrgicos e neutropênicos (RUAN et al., 2008), evidenciado em um estudo realizado em Taiwan,

onde a espécie não *albican Candida glabrata* foi a segunda mais comum e a responsável por 45 dos 147 (30%) episódios de candidemia naquele país (RUAN et al., 2008).

Tabela 3 – Frequência de *Candida sp.* em cateteres

Hemocultura	Cateter periférico (CP)		Cateter Venoso Central (CVC)		Cateter nasogástrico (CN)	
	n	%	n	%	n	%
<i>Candida albicans</i>	21	56,7	6	66,7	16	64,0
<i>Candida glabrata</i>	1	2,7	0	0	1	4,0
<i>Candida Krusei</i>	4	10,8	1	11,1	4	16,0
<i>Candida parapsilosis</i>	3	8,1	0	0	1	4,0
<i>Candida sp.</i>	1	2,7	1	11,1	1	4,0
<i>Candida tropicalis</i>	7	18,9	1	11,1	2	8,0

Legenda: Cateter periférico (CP); Cateter venoso central (CVC), Cateter nasogástrico (CN)

Quanto ao uso de cateteres, foram utilizados cateter periférico em 92,5% (37/40) dos pacientes, cateter venoso central em 22,5% (9/40) e cateter nasogástrico em 60% (24/40), conforme Tabela 3.

Ao analisar a frequência de *Candida sp.* em cateteres, obteve-se prevalência de *Candida albicans*, com 56,7% (21/40) para CP, 66,7% para CVC (6/9) e 64% (16/25) para CN, seguida por *Candida tropicalis*, com 17,9% (7/40) para CP, 11,1% (1/9) para CC e 8% (2/25) para CN entre as espécies mais prevalentes no uso de cateteres.

Uma característica em comum na fisiopatologia e no desenvolvimento entre as espécies *Candida albicans* e *Candida tropicalis* é a aderência a mucosas e significativa capacidade de formação de biofilmes, principalmente em cateteres, sendo um fator de risco mais frequente em pacientes com candidemia, principalmente o cateter venoso central (77%) (TIRABOSCHI et al., 2017).

Pesquisa que corrobora com os resultados da Tabela 3 é a desenvolvida por Viani (2007) com 132 amostras clínicas, a qual identificou, em 82 amostras, *Candida albicans* em diferentes meios, sendo que nas culturas do cateter a prevalência foi de 8,54% (7/82) de *C. albicans* e de 23,53% (4/82) de *C. tropicalis*, sendo os remanescentes: *C. albicans* identificados em exames de urocultura 45,12% (37/82) e hemocultura 30,45% (25/82).

5.3 Determinação clínica dos fatores predisponentes a candidemia

Tabela 4 – Análise univariada dos aspectos clínicos dos pacientes com candidemia (n=40)

Fator	Masculino		Feminino		Total		p
	n (t=19)	% (t=47,5)	n (t=21)	% (t=52,5)	N	%	
Cirurgia / procedimento							
Cabeça	2	10,5	2	9,5	4	10,0	1,000
Pulmão	1	5,3	0	0,0	1	2,5	0,475
Mielograma / biópsia	6	31,6	4	19,0	10	25,0	0,473
Gastrointestinal	8	42,1	4	19,0	12	30,0	0,170
Rins/nefrostomia	0	0,0	1	4,8	1	2,5	1,000
Amputação de membros	1	5,3	1	4,8	2	5,0	1,000
Laparotomia	0	0,0	6	28,6	6	15,0	0,021
Sinais e sintomas							
Febre	13	68,42	14	66,7	27	67,5	1,000
Êmese	4	21,1	4	19,0	8	20,0	1,000
Diarreia	4	21,1	6	28,6	10	25,0	0,721
Dispneia	2	10,5	3	14,3	5	12,5	1,000
Náuseas	10	52,6	4	19,0	14	35,0	0,046
Neutropenia febril	2	10,5	0	0,0	2	5,0	0,219
Corticoide							
Hidrocortisona	15	78,9	14	66,7	29	72,5	0,488
Prednisolona	4	21,1	2	9,5	6	15,0	0,398
Comorbidades							
Doença na formação fetal	2	10,5	3	14,3	5	12,5	1,000
Doença autoimune	2	10,5	1	4,8	3	7,5	0,596
Pneumonia	2	10,5	1	4,8	3	7,5	0,596
LMA	1	5,3	2	9,5	3	7,5	1,000
Câncer gastrointestinal	3	15,8	1	4,8	4	10,0	0,331
Hepatite	1	5,3	2	9,5	3	7,5	1,000
HIV	1	5,3	1	4,8	2	5,0	1,000
LLC	0	0,0	2	9,5	2	5,0	0,488
Colite intestinal	3	15,8	0	0,0	3	7,5	0,098
Linfoma	1	5,3	1	4,8	2	5,0	1,000
Insuficiência renal	1	5,3	3	14,3	4	10,0	0,607
Diabetes	2	10,5	1	4,8	3	7,5	0,596

Teste exato de fischer * t=total; LLC= Leucemia Linfocítica Crônica; LMA= Leucemia Mieloide Aguda

Na análise univariada da Tabela 4, procedimentos e cirurgias gastrointestinais representam 30% (12/40), mielograma e biópsia, 25% (10/40), e laparotomia, 15% (6/40). Esses foram os fatores predisponentes mais prevalentes nos dados analisados, sendo o gênero masculino (18/19) o mais acometido e o principal consumidor de corticoides para as variáveis analisadas (19/19).

Ressalta-se que, ao associar laparotomia com gênero, todos eram pertencentes ao gênero feminino, o qual apresentou significância estatística ($p=0,021$) ao avaliar a variável gênero.

Diante desses resultados, a laparotomia ou abertura da cavidade abdominal para fins de diagnóstico ou terapêutica mostrou ser um fator de risco a infecções por *Candida sp.* neste estudo, assim como na pesquisa de Trouve et al. (2016). O risco de contrair candidemia por

procedimentos e cirurgias também foi confirmado em pesquisa nos EUA, na cidade Saint Louis, na qual se identificaram 106 episódios de candidemia, sendo 45 (42%) deles relativos a pacientes submetidos a algum procedimento cirúrgico, inferindo relação entre procedimento cirúrgico e a ocorrência de candidemia.

Dentre as comorbidades, as neoplasias malignas foram as mais preponderantes, com 27,5% (11/40) dos pacientes com candidemia. Quanto ao consumo de corticoides, observa-se, na Tabela 4, consumo de corticoides em 87,5% (35/40) dos pacientes, principalmente hidrocortisona 72,5 % (29/40) e prednisolona 15% (6/15).

Um estudo análogo realizado por Trouvé et al. (2016) obteve, em seu estudo multicêntrico, resultados semelhantes, com a primazia de candidemia vislumbrada em pacientes cirúrgicos, 57% (202/355), e hematológicos oncológicos, 35% (124/355).

Na Espanha, pesquisa realizada com grupo onco-hematológico visando avaliar os fatores de risco para mortalidade em 238 pacientes, tem-se que 14,8% desenvolveu candidemia, sendo que os pacientes hematológicos foram os mais propensos a receber quimioterapia (53,5% *versus* 17,4%, $p < 0,001$) ou corticosteróides (41,9% *versus* 21%, $p < 0,001$) e a terem neutropenia (44,2% *versus* 1,5%, $p < 0,001$), bem como a serem os mais prevalentes na contração de candidemia por espécies não *albicans* (ASENSIO et al., 2014).

Convém ressaltar que *Candida sp.* é um habitante normal do ser humano na microbiota da pele, do trato gastrointestinal e geniturinário, sendo que fazem parte, no trato gastrointestinal, da microbiota de entre 40% a 50% dos seres humanos (EGGIMAN; GARBINO; PITTET, 2003).

O desequilíbrio dessa microbiota em razão do rompimento da integridade física do trato gastrointestinal ou da pele em procedimentos de mielogramas e/ou biópsias predispõe o indivíduo a infecções por *Candida sp.* (EGGIMAN; GARBINO; PITTET, 2003).

Dentre os sintomas apresentados por pacientes com candidemia na Tabela 4, a febre foi o mais preeminente em ambos os gêneros, 67,5% (27/40), com mais frequência masculina (13/19) quando comparado com a feminina (14/21); a ocorrência de náuseas apresentou significância estatística ($p=0,046$) quando associada com o gênero do paciente, indicando alguma associação entre náuseas e o gênero.

Quanto ao uso de corticoides descritos na Tabela 4, observa-se consumo em 87,5% dos pacientes analisados, sendo a hidrocortisona a mais empregada, 72,5% (29/40), e, em menor grau de consumo, a prednisolona 15% (6/40).

O consumo de corticoide apresentou-se relativamente alto neste estudo em pacientes com candidemia quando comparados com outras pesquisas, como a realizada por Cheng et al.

(2005) em 130 pacientes que faleceram em associação com candidemia, dos quais 38,2% (26) apresentaram uso de corticoides. Outro estudo que corrobora como parâmetro de consumo de corticoide é o desenvolvido por Nucci et al. (1998) em hospitais do Rio de Janeiro, descrevendo fatores predisponentes presentes nos pacientes com candidemia: uso de corticoides (21,7%) e uso de antifúngico profilático (18,2%).

Convém ressaltar que o uso de corticoides, bem como de antifúngicos, antibióticos e até de antivirais é protocolo clínico em diversos tratamentos onco hematológicos no Brasil e no mundo, cujo objetivo é diminuir a agressividade neoplásica, favorecer a remissão da doença e diminuir a ação neoplásica que se desenvolvem a partir de células do sistema imunológico (SANCHO; RIBERA, 2016).

Tabela 5 – Frequência (%) de febre em pacientes com candidemia

Fator/Febre	Não		Sim		Total		Valor	Df	p
	n	%	n	%	n	%			
Hemocultura									
<i>Candida albicans</i>	5	38,4	16	59,25	21	52,5			
<i>Candida glabrata</i>	1	7,7	1	3,7	2	5,0			
<i>Candida Krusei</i>	1	7,7	3	11,1	4	10,0			
<i>Candida parapsilosis</i>	1	7,7	2	7,4	3	7,5			
<i>Candida sp.</i>	3	23	0	0	3	7,5			
<i>Candida tropicalis</i>	2	15,4	5	18,5	7	17,5			
Total	13	100,0	27	100,0	40	100,0	4,66	6	0,588

Teste: Qui Quadrado.

Tabela 6 – Frequência (%) de náuseas em pacientes com candidemia

Fator/náuseas	Não		Sim		Total		Valor	df	p
	n	%	n	%	n	%			
Hemocultura									
<i>Candida albicans</i>	11	42,3	10	71,5	21	52,5			
<i>Candida glabrata</i>	2	7,7	0	0,0	2	5,0			
<i>Candida Krusei</i>	4	15,4	0	0,0	4	10,0			
<i>Candida parapsilosis</i>	1	3,8	2	14,3	3	7,5			
<i>Candida sp.</i>	3	11,5	0	0	3	7,5			
<i>Candida tropicalis</i>	5	19,3	2	14,3	7	17,5			
Total	26	100,0	14	100,0	40	100,0	7,29	6	0,295

Teste: Qui Quadrado.

Na análise de febre e náuseas com os casos de candidemia, nas Tabelas 5 e 6 nota-se que, dentre o grupo de pacientes com candidemia causada por *Candida albicans* e candidemia não *albicans*, houve prevalência da ocorrência de febre em pacientes que tiveram candidemia, 60% (24/40), principalmente por *C. albicans*, 54,1% (13/27), ao passo que o grupo de não *albicans* apresentou 45,9% (11/27) de pacientes com febre. Neste estudo, um grupo de pacientes não teve febre 50% (8/16), mas seus exames mostraram hemocultura positiva para *C. albicans*.

Quanto aos pacientes com candidemia, na avaliação das náuseas obteve-se prevalência dos pacientes que não relataram náuseas, 70% (28/40), quando comparado aos que tiveram náuseas, 30% (12/40). Para o grupo de pacientes que teve náuseas, 66,6% (8/12) dos pacientes eram positivos para *C. albicans* e 33,4% (4/12) para espécies não *albicans* (Tabela 6).

Foi realizado teste de qui quadrado nas Tabelas 5 e 6, mas não houve resultado estatisticamente significativo.

Apesar de observar a preponderância de *C. albicans* na ocorrência ou não de febre e náuseas em pacientes com candidemia, não se pode afirmar que os protagonistas sejam espécies do grupo *Candida* em razão da pouca diferença estatística entre grupos que tiveram febre e náuseas e candidemia com o grupo que não demonstrou os mesmos sintomas, mas apresentou candidemia.

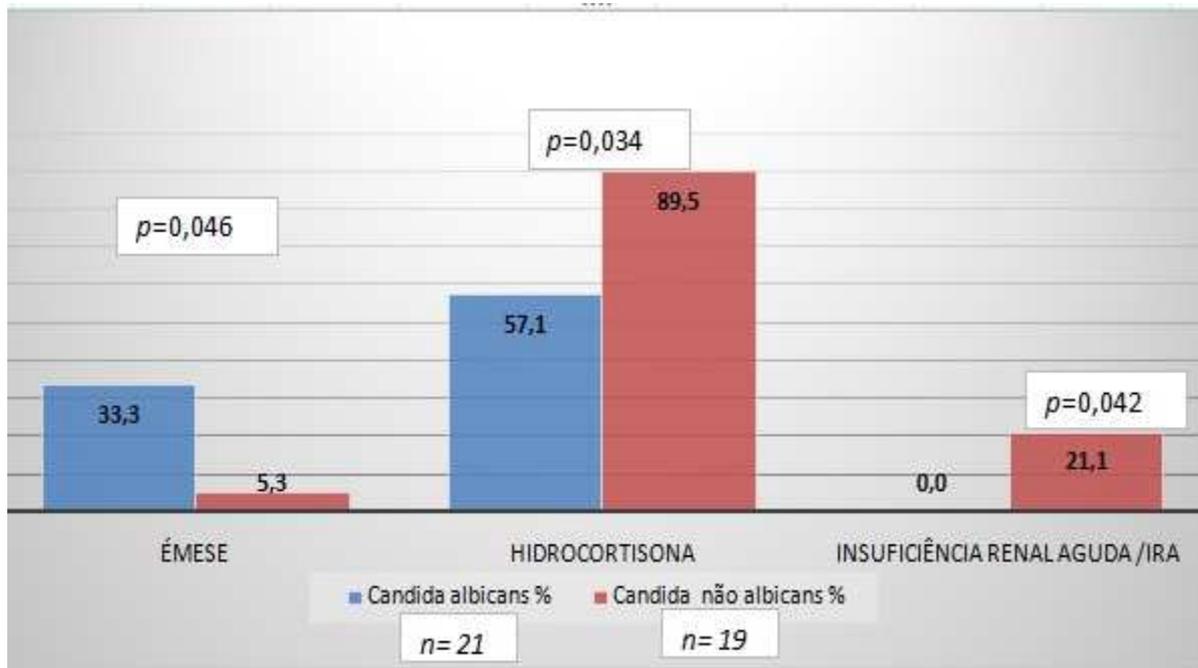
Ainda, o diagnóstico clínico, especialmente com base em febre e náuseas, não é conclusivo, uma vez que os sinais e sintomas são inespecíficos e podem estar correlacionados com diversos fatores, como o uso de medicamentos, infecções diversas e comorbidades (GIOLO; SVIDZINSKI, 2010).

Confirma-se a inespecificidade da febre em um estudo, realizado na Itália, com 147 pacientes com candidemia sem febre e a mesma quantidade febril; a única variável associada à febre foi o uso de dispositivos intravasculares e com terapia antifúngica administrada com mais frequência em pacientes sem febre (TASCINI et al., 2016).

Apesar da inespecificidade da febre e das náuseas, pacientes com candidemia podem apresentar lesão supurativas no fígado e baço, apresentando febre, náuseas e vômitos, assim como no uso de antifúngicos como anfotericina B convencional, que também está primariamente associada a eventos agudos de infusão, incluindo febre, calafrios, náusea, vômito, broncoespasmo e erupção cutânea (TASCINI et al., 2016).

Ainda, considerando que pelo menos 17,5% dos pacientes do estudo em questão são diagnosticados com doenças neoplásicas, febre e náuseas podem ocorrer também pelo uso de quimioterápicos no tratamento onco hematológico desses pacientes, como evidenciado em pesquisa desenvolvida com 22 mulheres com câncer de mama e idade entre 31 e 70 anos, sendo que 77,3% relataram náusea e 50% vômito durante o tratamento (GOZZO et al., 2014). A ocorrência de náuseas em tratamentos onco hematológicos é relatada em outro estudo, onde 57% (33) dos pacientes apresentaram náuseas, sendo 39,6% (13) de forma aguda e 46,5% (15) náusea crônica (QUEIROGA et al., 2017).

Figura 4 – Análise associativa do fator hemocultura (*C. albicans* e NAC) com comorbidades, medicamentos, sinais e sintomas



Teste exato de Fischer.
Legenda: NAC: Não *albicans*.

Em uma avaliação criteriosa entre os resultados de hemocultura com as variáveis independentes – comorbidades, medicamentos e sinais e sintomas – obteve-se significância estatística para êmese ($p=0,046$) para os pacientes com candidemia por *C. albicans*, uso de hidrocortisona ($p=0,034$) e insuficiência renal aguda ($p=0,042$) para aqueles com candidemia por espécies não *albicans*, conforme Figura 4.

Na êmese ou vômito, apesar da prevalência de *C. albicans* no estudo, esse sintoma é comum em pacientes com distúrbios gastrointestinais, como doença do refluxo gastroesofágico e também associado com o uso de diversas medicações, como antifúngicos e quimioterápicos (ALLEN; HO, 2012).

Uma característica deste estudo é que todos os pacientes utilizaram alguma medicação com fins profiláticos e/ou terapêuticos, inferindo que a princípio todos estão propensos à ocorrência de êmese. No entanto, existem alguns medicamentos que podem favorecer o desenvolvimento da êmese e candidemia, como os inibidores da bomba de prótons (IBPs) e antagonista dos receptores H₂ na região gástrica, que favorecem a ocorrência de gastroenterite, enterocolite e candidemia (BAIRD; HARKER; KARMES, 2015).

A ocorrência de êmese é multifatorial, não permitindo inferir que está associada aos casos de candidemia, mas é uma sintomatologia que não pode ser desprezada na clínica, uma

vez que pode indicar uma agressividade estomacal ou toxicidade medicamentosa, que consequentemente favorece o desenvolvimento de doenças e a invasão hematogênica por *Candida sp.*

Quanto à insuficiência renal, os valores encontrados para o estudo em questão diferem de outros, uma vez que se obteve primazia de espécies não *albicans*: 21,1% (4/19).

Pesquisa realizada por Hii et al. (2013) em um centro médico em Taiwan associou candidemia com outras variáveis, como insuficiência renal, e obteve 47 (52,2%) casos de *Candida albicans* e 43 (47,8%) para não *albicans*. Outro estudo, realizado por Rueda (2006), cujo grupo de risco eram indivíduos também com insuficiência renal, obteve 33,33% (5/15) casos de pacientes com *C. albicans* e 13,8% (4/29) para *Candida* não *albicans* (RUEDA, 2006).

A ocorrência de insuficiência renal pode ser prévia ou posterior a uma candidemia. Na Figura 4, os pacientes já apresentavam previamente insuficiência renal como comorbidade.

Casos de insuficiência renal concomitantemente com candidemia ou posterior favorecem as discussões sobre o fator desencadeante, conforme Rueda (2006). Portanto, as espécies não *albicans* identificadas na Figura 4 e os resultados encontrados para insuficiência renal podem estar associados com outros fatores predisponentes (uso de cateteres, local de internação, corticoides e comorbidades em geral), e não necessariamente insuficiência renal, o qual é evidenciado pela associação de *C. albicans* (HII et al., 2013; RUEDA, 2006).

Os acometimentos de pacientes por espécies não *albicans* também são vislumbrados na associação com o uso de hidrocortisona na Figura 4. Diferentemente dos resultados apresentados por este estudo, pesquisa realizada com pacientes com candidemia em um Hospital de São Paulo mostrou, na associação de corticoterapia na prevalência de *Candida sp.*, 47 (43,9%) pacientes com episódios de candidemia por *C. albicans* e 31 (48,4%) por *C. parapsilosis* ($p=0,56$) (DA SILVA, 2005).

Neste estudo, apesar da primazia da *C. albicans* (52,5%) ao comparar com o grupo de *Candida* não *albicans* (47,5%), também causador de candidemia, nota-se apenas uma diferença de 5,2% entre ambos.

Esse crescimento das espécies não *albicans* contrasta com os resultados da Figura 4 e deve-se aos mecanismos de resistência, intrínsecos ou adquiridos, aos antifúngicos utilizados e aos mecanismos de adaptação e sobrevivência na célula hospedeira nos ambientes nosocomiais, culminando com o aumento da morbimortalidade dos pacientes, justificando maior ocorrência de espécies não *albicans* (COLOMBO; GUIMARAES, 2003).

5.4 Determinação laboratorial dos fatores envolvidos na candidemia

Tabela 7 – Descritivo de marcadores laboratoriais em pacientes com candidemia

Marcadores	N	M	Med	DP	Min	Max
Idade	40	44,98	47,00	26,93	0,2	97
Ureia(mg/dl)	40	90,075	84,5	60,27603	18	313
Creatinina(mg/dl)	40	2,58	1,95	2,213502	0,4	9,6
PCR(mg/l)	40	16,16	14,15	11,91	0,8	51,42
LDH (mg/dl)	40	773,20	408,50	1639,38	200	9468
Ferritina(mg/dl)	39	1149,89	500,00	1832,18	128	7798
Hb (g/dl)	40	9,70	9,90	2,40	5,1	16

M: Média; Med: Mediana; PCR: Proteína c reativa; Hb: Hemoglobina; LDH: lactado desidrogenase.

Quanto às análises dos resultados bioquímicos e hematológicos dos pacientes com candidemia, existem poucas publicações no Brasil e no mundo. Sendo assim, a média para os marcadores descritos na Tabela 7 foi notável, principalmente para os marcadores inflamatórios – proteína c reativa (PCR) (M=16.16 mg/L) e ferritina (M= 1149.89 mg/l) – e de lesão tecidual – lactato desidrogenase (LDH) (M=773.2 mg/l) –, cuja média dos resultados laboratoriais foi elevada.

Em um estudo com a proteína c reativa na indução de resposta a infecções fúngicas, 76% (25/33) dessas infecções fúngicas profundas aumentaram os valores de PCR 104-380 mg/L, sendo nos restantes observados valores de 36-92 mg/L, levando a acreditar que diz respeito à sua capacidade de induzir valores de PCR elevados (> 100 mg/L / 1) (KOSTIALA, 1984).

No entanto, pesquisa mais recente avaliou a resposta PCR e IL-6 em sepse fúngica e bacteriana, tendo obtido diferenças significativas observadas nos valores PCR (sepse fúngica *versus* sepse bacteriana: **28,10 ± 11,03** vs. **11,39 ± 2,94 mg/L**) 1, p = 0,026) e IL-6 (sepse fúngica *versus* sepse bacteriana: 38,60 ± 24,24 vs. 392,82 ± 102,46 ng l), inferindo a resposta do PCR como melhor marcador que previu sepse fúngica até 100 mg (OGUZ; SIPAHI; DILMEN, 2011), apresentando valores semelhantes aos deste estudo.

Quanto ao LDH, enzima intracelular relacionada ao dano tissular, em estudo desenvolvido por Gácsér et al. (2007) em células estas foram infectadas por *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis* e *Candida metapsilosis*, tendo havido variação nas avaliações de LDH 48 e 72 horas. Ademais, observou-se que existia uma relação tempo dependente no aumento da atividade da LDH, principalmente na *C. orthopsilosis* e *C. parapsilosis* (GÁCSEK et al., 2007).

Tais resultados corroboram as elevadas concentrações de LDH 90% (36/40) em pacientes com candidemia e com a significância estatística como observado a seguir na Tabela 8 (LDH/ p=0,045).

Tabela 8 – Análise dos marcadores laboratoriais dos pacientes com candidemia (n:40)

Fator	Masculino		Feminino		Total		Valor	df	p
	n	%	n	%	n	%			
Exames/Referência									
Ureia (mg/dl)									
< 10	0	0,0	0	0,0	0	0,0			
10 a 50	5	26,3	7	33,3	12	30,0			
> 50	14	73,7	14	66,7	28	70,0			
Total	19	100,0	21	100,0	40	100,0	0,23	1	0,629
Creatinina(mg/dl)									
< 0,6	3	15,8	3	14,3	6	15,0			
0,1 a 1,3	4	21,1	5	23,8	9	22,5			
> 1,3	12	63,2	13	61,9	25	62,5			
Total	19	100,0	21	100,0	40	100,0	0,05	2	0,975
PCR (mg/L)									
< 0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0			
> 0,5	19	100,0	21	100,0	40	100,0			
Total	19	100,0	21	100,0	40	100,0			
LDH (mg/dl)									
< 125	0	0,0	0	0,0	0	0,0			
125 a 243	0	0,0	4	19,0	4	10,0			
> 243	19	100,0	17	81,0	36	90,0			
Total	19	100,0	21	100,0	40	100,0	4,02	1	0,045
Ferritina (mg/dl)									
< 20	0	0,0	0	0,0	0	0,0			
20 a 200	0	0,0	0	0,0	0	0,0			
> 200	19	100,0	20	100,0	39	100,0			
Total	19	100,0	20	100,0	39	100,0			
Hb (mg/dl)									
< 12	19	100,0	17	81,0	36	90,0			
12 a 18	0	0,0	4	19,0	4	10,0			
> 18	0	0,0	0	0,0	0	0,0			
Total	19	100,0	21	100,0	40	100,0	4,02	1	0,045

Teste: Qui quadrado.

Quanto à Tabela 8, na análise dos marcadores laboratoriais dos pacientes com candidemia (n:40), quando se compara a média das frequências de alterações bioquímicas com o gênero, não se obtém significância estatística, sobretudo nos parâmetros analisados. Não obstante, os fatores hemoglobina ($p=0,045$) e ferritina ($p=0,045$) foram estatisticamente significativos ao serem associados com o gênero.

Esses resultados com grau de significância corroboram com diversos estudos na associação de tropismo pelo ferro por espécies de *Candida*, principalmente *C. albicans* – com tropismo hemolítico pelo ferro a partir de proteínas de membrana plasmáticas –, que possui a capacidade de associar-se com a porção heme da hemácia (KNIGHT et al., 2005), especificamente no ferro em estado férrico e nos sistemas de armazenamento, como ferritina.

Com base nessas informações, a queda dos estoques de ferro na ferritina e até mesmo diretamente na hemácia, na porção heme, pode ocorrer não somente em decorrência de

patologias associadas, mas também em razão da candidemia, como neste estudo, interferindo nos valores médios baixos de hemoglobina, como os encontrados (M=9.9 mg/dl).

O fato dos valores de ferritina permanecerem com média satisfatória (M=500 mg/dl) pode levar à conclusão de que não existiria uma anemia em razão do estoque de ferritina, conforme Kenight et al. (2015) afirmam, uma vez que o gênero *Candida* pode adquirir o ferro diretamente da porção heme da hemácia, não necessitando suprir-se tão somente de ferritina. No entanto, não existem estudos suficientes que corroborem com as preferências fisiológicas por espécie de *Candida* para hemácia ou ferritina.

Tabela 9 – Análise dos marcadores laboratoriais em pacientes com candidemia (n:40/Grupo experimental) e sem candidemia (n:20/Grupo controle)

Fator/Grupo	Positivo (n=40)		Controle (n=20)		Total (n=60)		OR	IC 95%		p
	n	%	n	%	n	%		Inferior	Superior	
Marcadores										
Ureia (mg/dl)										
< 10	0	0,0	0	0,0	0	0,0				
10 a 50	12	30,0	12	66,7	24	41,4				
> 50	28	70,0	6	33,3	34	58,6				
Total	40	100,0	18	100,0	58	100,0	4,67	1,42	15,35	0,011
Creatinina (mg/dl)										
< 0,6	6	15,0	3	16,7	9	15,5				
0,6 a 1,3	9	22,5	9	50,0	18	31,0				
> 1,3	25	62,5	6	33,3	31	53,4				
Total	40	100,0	18	100,0	58	100,0	0,58	0,27	1,22	0,148
Creatinina Homem										
< 0,7	3	15,8	0	0,0	3	10,3				
0,7 a 1,3	4	21,1	5	50,0	9	31,0				
> 1,3	12	63,2	5	50,0	17	58,6				
Total	19	100,0	10	100,0	29	100,0	1,06	0,34	3,31	0,921
Creatinina Mulher										
< 0,6	3	14,3	3	37,5	6	20,7				
0,6 a 1,2	5	23,8	4	50,0	9	31,0				
> 1,2	13	61,9	1	12,5	14	48,3				
Total	21	100,0	8	100,0	29	100,0	0,29	0,09	0,93	0,038
Óbito										
Não	16	40	11	64,7	24	44,4				
Sim	24	60	6	35,3	30	55,6				
Total	40	100,0	17	100,0	54	100,0	3,38	1,02	11,26	0,047
Neutrófilos/ (mm³)										
< 1600	8	20,0	1	5,9	9	15,8				
1600 a 7700	19	47,5	5	29,4	24	42,1				
> 7700	13	32,5	11	64,7	24	42,1				
Total	40	100,0	17	100,0	57	100,0	2,86	1,10	7,44	0,031

Teste: análise de regressão logística.

Já na comparação entre **grupo controle** e **experimental** a partir dos resultados bioquímicos catalogados na Tabela 09, observa-se novamente o protagonismo da ureia em ambos os gêneros ($p=0,011$) e da creatinina em mulheres ($p=0,038$), que apresentaram grau de

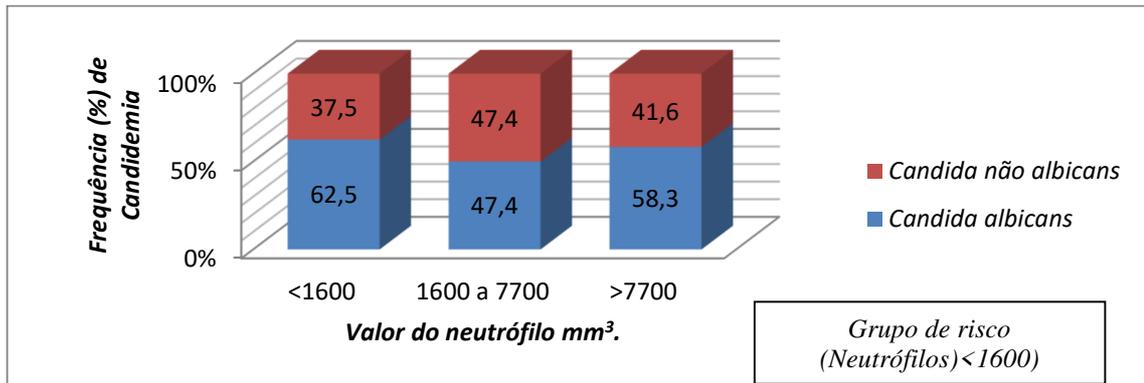
significância estatística ($p < 0,05$) e grau de proximidade na análise; os pacientes com candidemia possuem 4,67 chances a mais de ter ureia alterada do que o grupo controle e pelo menos 0,29 chances de alterar a creatinina quando o objeto do estudo for do gênero feminino na comparação com o controle. Na Tabela 9, nota-se significância estatística para óbito ($p = 0,047$), com 3,38 chances a mais do que o grupo controle e 2,86 chances a mais de alterar os valores para neutrófilo ($p = 0,031$). O restante dos fatores analisados não é estatisticamente significativo.

Os resultados significativos que demonstraram alteração da função renal, com chances ampliadas para indivíduos com candidemia de evoluir para insuficiência renal, assemelham-se quantitativamente aos estudos realizados no mundo, os quais inferem alteração das funções renais em casos de candidemia, como a pesquisa de Rueda et al (2006) em pacientes com candidemia: 33% (14/43) dos pacientes apresentaram clinicamente a insuficiência renal; e os resultados de Almirante et al. (2005) a partir de 341 pacientes com candidemia: 19% deles tiveram anormalidades renais.

Considerando que as comorbidades correlacionam-se direta ou indiretamente com insuficiência renal, convém ressaltar o papel dos medicamentos antifúngicos no mau funcionamento renal, conforme estudo de Bernardo et al. (1995), especialmente com o uso de anfotericina B, primeira droga antifúngica sistêmica comercialmente disponível e a escolhida na maioria dos casos de infecções dessa natureza (BERDICHEVSKI, 2003).

A anfotericina B é um exemplo de medicamento com capacidade de levar a toxicidade renal a ambientes nosocomiais, conforme pesquisa realizada com 673 pacientes, na qual se provou que aproximadamente 20% daqueles que consumiam essa droga apresentaram elevação superior da creatinina para 2 mg/dl e 15% acima de 3 mg/dl, concluindo que os fatores de risco independentes associados à nefrotoxicidade diziam respeito ao sexo masculino (BERNARDO et al., 1995).

No hemograma dos pacientes com candidemia identificou-se 20% (8/40) dos pacientes com quantitativo de neutrófilo abaixo do valor de referência ($< 1600/\text{mm}^3$) e indicativo de neutropenia, apresentando significância estatística ($p = 0,031$) ao comparar com o grupo controle, de acordo com a Tabela 9. Resultados próximos foram encontrados em estudo realizado por Fraser et al. (1992) em pacientes neutropênicos, com candidemia em torno de 29% dos casos.

Figura 5 – Frequência (%) de espécies de *Candida* em pacientes neutropênicos

Na avaliação da frequência de espécies de *Candida* em pacientes neutropênicos, a mais prevalente foi *C. albicans*, em 62,5% (5/8), como mostrado na Figura 5, a qual realmente tem sido relatada como mais prevalente em pacientes neutropênicos (50%) (MOHAMMADI; FOROUGHIFAR, 2016). Salienta-se que os pacientes neutropênicos correm risco de infecções graves, uma vez que os neutrófilos respondem pela defesa celular contra diversos microrganismos que tentam adentrar o corpo humano constantemente, principalmente aqueles de origem bacteriana e, em menor expressão, os fungos como as espécies de *Candida*, que representam em torno de 8% das infecções (SANTUCCI et al., 2003).

5.5 Frequência de óbito por espécie

Tabela 10 – Frequência relativa de óbitos por espécie de *Candida* em pacientes com candidemia

Fator/Óbito	Vivo		Óbito		Total		OR	IC 95%	p	
	n	%	n	%	n	%				
Hemocultura										
<i>Candida albicans</i>	10	66,7	11	44	21	53,8				
<i>Candida glabrata</i>	1	6,7	1	4,0	2	5,1				
<i>Candida Krusei</i>	1	6,7	3	12	4	10,3				
<i>Candida parapsilosis</i>	0	0,0	3	12	3	5,2				
<i>Candida sp.</i>	1	6,7	2	8	3	7,7				
<i>Candida tropicalis</i>	2	13,3	5	20	7	17,9				
Total	15	100,0	25	100,0	40	100,0	1,24	0,89	1,74	0,200

Teste: análise de regressão logística.

Algumas espécies de *Candida* podem levar significativamente o paciente ao óbito, como observa-se na Tabela 10, em que a *Candida albicans* apresenta 44% (11/25) dos casos de pacientes com candidemia e que faleceram, juntamente com *Candida tropicalis*, 20% (5/25), e *Candida Krusei*, 12% (3/25), seguida por *Candida parapsilosis*, 12% (3/25), e *Candida sp.* (não identificada), 8% (2/25). As espécies descritas na Tabela 10 apresentam 1,24 vezes mais risco

(OR=1,24) de levar o paciente ao óbito. Foi realizado o teste de regressão logística, que não apresentou significância estatística ($p < 0,05$).

Resultados semelhantes de óbitos por *Candida albicans* foram alcançados na pesquisa realizada por Hirano, Sakamoto e Ohnishi (2015), onde as taxas de mortalidade em 30 dias para cada *Candida sp.* foram as seguintes: *Candida albicans*, 28 (36,8%), *Candida parapsilosis*, 23 (30,2%), *Candida guilliermondii*, 16 (21%), *Candida glabrata*, 4 (5,2%), *Candida tropicalis*, 2 (2,6%), e *Candida sp.*, 3 (3,9%).

5.6 Uso medicamentoso e o prognóstico do paciente

Tabela 11 – Uso de antibióticos em pacientes com candidemia (n=40)

Fator	n	%
Antibióticos		
Vancomicina	24	60,0
Cefepime	19	47,5
Ciprofloxacino	11	27,5
Metronidazol	20	50,0
Sulfametoxazol	11	27,5
Meropenem	35	80,0
Tazocin	12	30,0
Cefalotina	1	2,5
Ampicilina	5	12,5
Polimixina B	11	27,5
Aciclovir	8	20,0
Ganciclovir	1	2,5
Gentamicina	2	5,0
Ceftriaxona	10	25,0
Clindamicina	5	12,5
Levofloxacino	4	10,0
Ertapenem	1	2,5
Clatritromicina	2	5,0
Oxacilina	1	2,5
Amoxicilina com clavulanato	4	10

Concomitantemente, o uso maciço de antibióticos como antivirais e antimicrobianos apresenta-se amplamente presente na rotina dos pacientes analisados em diferentes frequências, sendo os mais prevalentes o meropenem, com 80% (35/40), dos pacientes, seguido por vancomicina 60% (24/40), metronidazol 50% (20/40) e cefepime 47,5% (19/40), conforme Tabela 11.

Tabela 12 – Influência dos fatores medicamentosos entre grupo com candidemia e sem candidemia

Fator/Grupo	Positivo (n=40)		Controle (n=20)		Total (n=60)		OR	IC 95%		p
	n	%	n	%	n	%		Inferior	Superior	
Antimicrobianos e antivirais										
Meropenem	30	75,0	5	25,0	35	58,3	0,11	0,03	0,38	0,001
Vancomicina	24	60,0	3	15,0	27	45,0	0,12	0,03	0,47	0,002
Metronidazol	20	50,0	7	35,0	27	45,0	0,54	0,18	1,63	0,274
Cefepime	19	47,5	3	15,0	22	36,7	0,20	0,05	0,77	0,020
Tazocin	12	30,0	9	45,0	21	35,0	0,52	0,17	1,59	0,254
Ciprofloxacino	11	27,5	7	35,0	18	30,0	0,70	0,22	2,23	0,551
Bactrim	10	25,0	3	15,0	13	21,7	0,53	0,13	2,19	0,380
Ceftriaxona	10	25,0	3	15,0	13	21,7	0,53	0,13	2,19	0,380
Polimixina B	11	27,5	0	0,0	11	18,3				1,000
Aciclovir	8	20,0	1	5,0	9	15,0	0,21	0,02	1,82	0,156
Clavulin	3	7,5	5	25,0	8	13,3	0,24	0,05	1,15	0,074
Ampicilina	5	12,5	2	10,0	7	11,7	0,78	0,14	4,41	0,777
Clindamicina	5	12,5	2	10,0	7	11,7	0,78	0,14	4,41	0,777
Gentamicina	2	5,0	2	10,0	4	6,7	0,47	0,06	3,64	0,473
Levofloxacino	4	10,0	0	0,0	4	6,7				1,000
Oxacilina	1	2,5	2	10,0	3	5,0	0,23	0,02	2,71	0,244
Clatritromicina	2	5,0	0	0,0	2	3,3				1,000
Cefalotina	1	2,5	0	0,0	1	1,7				1,000
Ganciclovir	1	2,5	0	0,0	1	1,7				1,000
Ertapenem	1	2,5	0	0,0	1	1,7				1,000
Sulfa	1	2,5	0	0,0	1	1,7				1,000
Amoxicilina C.	4	10	0	0,0	1	1,7				1,000
Albendazol	0	0,0	1	5,0	1	1,7				1,000

Teste: análise de regressão logística

Quando compara o grau de afinidade do uso medicamentoso de antimicrobianos e antivirais entre grupos controle e experimental observa-se, na Tabela 12, que o meropenem ($p=0,001$), a vancomicina ($p=0,002$) e o cefepime ($p=0,020$) apresentaram significância estatística quando comparados com o grupo controle e com o efeito protetor (Meropenem OR 0,11 IC95% 0,03-0,38, Vancomicina OR 0,12 IC 95% 0,03-0,047, Cefepime OR,20 IC 95% 0,05-0,77). Não foram encontrados estudos que corroborariam o consumo de medicação entre os pacientes com candidemia.

A maioria dos dados sobre medicamentos descritos nas Tabela 11 e 12 são empregados profilaticamente em pacientes com doenças onco hematológicas, que incluem uso de antimicrobianos, antivirais, antihelmintos, corticoides e antifúngicos em razão da quimioterapia a qual o paciente está sendo submetido. Como a resposta imunológica deste está comprometida, aplicam-se tais protocolos visando resguardar condições mínimas de vida do paciente (BRASIL, 2014).

5.6.1 Uso de fármacos e impacto no prognóstico do paciente

Tabela 13 – Frequência relativa do consumo de antimicrobianos e antivirais com óbito

Amostra Positivo n=40										
Fator/Óbito	Não		Sim		Total		OR	IC 95%		p
	n	%	n	%	n	%		Inferior	Superior	
Antibióticos										
Vancomicina	6	37,5	18	75,0	24	60,0	5,00	1,27	19,68	0,021
Cefepime	7	43,8	12	50,0	19	47,5	1,29	0,36	4,58	0,698
Ciprofloxacino	4	25,0	7	29,2	11	27,5	1,24	0,29	5,18	0,773
Metronidazol	7	43,8	13	54,2	20	50,0	1,52	0,43	5,43	0,519
Bactrim	2	12,5	8	33,3	10	25,0	3,50	0,63	19,30	0,150
Meropenem	9	30,0	21	70	30	75,0	5,44	1,14	25,95	0,033
Tazocin	4	25,0	8	33,3	12	30,0	1,50	0,36	6,17	0,574
Clavulin	1	6,3	2	8,3	3	7,5	1,36	0,11	16,42	0,807
Cefalotina	1	6,3	0	0,0	1	2,5				1,000
Ampicilina	1	6,3	4	16,7	5	12,5	3,00	0,30	29,66	0,347
Polimixina B	2	12,5	9	37,5	11	27,5	4,20	0,77	22,91	0,097
Aciclovir	1	6,3	7	29,2	8	20,0	6,18	0,68	56,15	0,106
Ganciclovir	0	0,0	1	4,2	1	2,5				1,000
Gentamicina	2	12,5	0	0,0	2	5,0				1,000
Ceftriaxona	5	31,3	5	20,8	10	25,0	1,73	0,41	7,33	0,458
Clindamicina	1	6,3	4	16,7	5	12,5	3,00	0,30	29,66	0,347
Levofloxacino	2	12,5	2	8,3	4	10,0	1,57	0,20	12,47	0,669
Ertapenem	1	6,3	0	0,0	1	2,5				1,000
Sulfa	0	0,0	1	4,2	1	2,5				1,000
Talidomida	0	0,0	1	4,2	1	2,5				1,000
Aluporinol	0	0,0	1	4,2	1	2,5				1,000
Clatritromicina	1	6,3	1	4,2	2	5,0	1,53	0,09	26,43	0,769
Oxacilina	1	6,3	0	0,0	1	2,5				1,000
Amoxicilina c/ clavunulato	1	6,3	0	0,0	1	2,5				1,000

Teste: análise de regressão logística.

A intenção dos protocolos é garantir a vida do paciente e prevenir infecções, favorecendo o efeito protetor ao indivíduo. Não obstante, conforme Tabela 13, a correlação do consumo de antimicrobianos e antivirais com óbito indica que a vancomicina e o meropenem deixaram de ter efeito protetor e passaram a influenciar diretamente no óbito dos pacientes: 75% (18/24) e 70% (21/30), confirmado pelo grau de significância estatística, respectivamente, ($p=0,021$) e o meropenem ($p=0,033$). Estudo desenvolvido por Oliveira et al. (2017) corrobora com o risco de óbito dessas medicações, uma vez que no seu estudo farmacológico com meropenem e vancomicina com 30 pacientes submetidos à diálise indicou a morte de 73% dos pacientes submetidos a estudo farmacológico profilático com esses medicamentos.

Tabela 14 – Uso de antifúngicos em pacientes com candidemia (n=40)

Amostra Positivo n=40							
Fator/Sexo	Masculino		Feminino		Total		p
	N	%	N	%	N	%	
Antifúngicos							
Fluconazol	17	89,5	14	66,7	31	77,5	0,133
Micafungina	2	10,5	8	38,1	10	25,0	0,069
Anfotericina B	7	36,8	6	28,6	13	32,5	0,738
Bleomicina	0	0,0	1	4,8	1	2,5	1,000
Amicacina	6	31,6	3	14,3	9	22,5	0,265
Voriconazol	1	5,3	1	4,8	2	5,0	1,000
Teicoplamina	1	5,3	0	0,0	1	2,5	0,475
Cancida	0	0,0	1	4,8	1	2,5	1,000
Tygacil	0	0,0	1	4,8	1	2,5	1,000
Casporfungina	2	10,5	1	4,8	3	7,5	0,596
Miconazol	0	0,0	1	4,8	1	2,5	1,000
Nistatina	2	10,5	0	0,0	2	5,0	0,219
Itraconazol	1	5,3	0	0,0	1	2,5	0,475

Teste exato de Fischer.

Quanto ao uso de antifúngicos, a Tabela 14 mostra a prevalência do fluconazol 77,5% (31/40) como droga de primeira escolha no tratamento de candidemia, bem como o uso de anfotericina B 32,5% (13/40) e micafungina 25% (10/40) nesses pacientes.

Não obstante, o gênero masculino apresenta-se preponderante no uso de fluconazol 89,5% (17/40) e de anfotericina B 36,8% (7/40), enquanto o gênero feminino no uso de micafungina 38,1% (8/40). Apesar da realização do teste exato de Fischer, nenhum dos antifúngicos apresentaram significância estatística ($p < 0,05$) na análise.

Tabela 15 – Consumo por período de medicamentos em pacientes com candidemia

Fator/ Tempo medicamento	N	Média	Mediana	DP	Min	Max
Antifúngicos						
Fluconazol	31	10,19	9,00	4,21	4	20
Anfotericina B	10	9,80	9,00	5,47	3	18
Micafungina	13	9,54	10,00	5,19	3	16
Amicacina	1	7,00	7,00		7	7
Casporfungina	9	6,11	6,00	3,22	3	14
Voriconazol	2	9,50	9,50	2,12	8	11
Nistatina	1	39,00	39,00		39	39
Bleomicina	1	10,00	10,00		10	10
Teicoplamina	1	6,00	6,00		6	6
Cancida	3	6,00	5,00	3,61	3	10
Tygacil	1	12,00	12,00		12	12
Miconazol	2	10,00	10,00	1,41	9	11
Itraconazol	1	6,00	6,00		6	6

Na avaliação do consumo medicamentoso pelos pacientes com candidemia, observa-se, na Tabela 15, que a nistatina ($Máx=39$ dias) apresentou maior tempo de consumo, seguida pelo fluconazol ($Máx=20$ dias) e pela anfotericina B ($Máx=18$ dias).

Quanto aos maiores consumidores por antifúngico, nota-se que o fluconazol é o fármaco mais utilizado dentre os pacientes com candidemia (31/40), juntamente com a anfotericina B (10/40) e a micafungina (13/40).

O fluconazol é recomendado como droga antifúngica alternativa para profilaxia e tratamento primário para pacientes com candidemia em razão da eficácia e segurança (PINHATI et al., 2016). Estudo desenvolvido por Kett et al. (2011) constatou uso monoterápico de fluconazol em 40% dos pacientes, com equinocandinas 16,2% e anfotericina (12,4%), sendo *Candida albicans* o organismo mais comum e o fluconazol o agente antifúngico predominante utilizado.

Tabela 16 – Frequência relativa do consumo de antifúngicos com óbito

Fator/Óbito	Não		Sim		Total		OR	IC 95%		p
	n	%	n	%	n	%		Inferior	Superior	
Antifúngicos										
Fluconazol	12	75,0	19	79,2	31	77,5	1,27	0,28	5,68	0,757
Micafungina	4	25,0	6	25,0	10	25,0	1,00	0,23	4,31	1,000
Anfotericina B	3	18,8	10	41,7	13	32,5	3,10	0,69	13,80	0,138
Bleomicina	0	0,0	1	4,2	1	2,5				1,000
Amicacina	2	12,5	7	29,2	9	22,5	2,88	0,51	16,15	0,229
Voriconazol	0	0,0	2	8,3	2	5,0				1,000
Teicoplanina	0	0,0	1	4,2	1	2,5				1,000
Cancida	1	6,3	0	0,0	1	2,5				1,000
Tygacil	1	6,3	0	0,0	1	2,5				1,000
Casporfungina	1	6,3	2	8,3	3	7,5	1,36	0,11	16,42	0,807
Miconazol	1	6,3	0	0,0	1	2,5				1,000
Nistatina	0	0,0	2	8,3	2	5,0				1,000
Itraconazol	0	0,0	1	4,2	1	2,5				1,000

Teste: Análise de regressão logística.

O grande problema do uso profilático de antifúngicos, principalmente o fluconazol, está no desenvolvimento da resistência fúngica, principalmente a *C. glabrata* e *C. krusei* (JUNIOR et al., 2005), conforme estudo realizado com susceptibilidade antifúngica, no qual realizou-se coleta de leveduras em diversos ambientes. Das 89 leveduras coletadas e identificadas, 18 (20,9%) foram resistentes ao fluconazol, 11 (12,36%) à anfotericina B, 3 (3,37%) ao voriconazol e nenhuma amostra à flucitosina (MENDES et al., 2018).

Na Tabela 16 nota-se que não houve significância estatística ($p < 0,005$) na correlação óbito com uso prolongado de antifúngicos, indicando que tais drogas não foram fator de risco aos pacientes analisados.

Resultados semelhantes a respeito do papel dos antifúngicos no tratamento de pacientes com candidemia foram obtidos por Braga (2006), o qual apareceu como fator protetor (OR= 0,28 - IC95%= 0,09 -0,89).

Convém destacar o fluconazol 79,2% (19), a anfotericina B 41,7%% (10) e a micafungina 25% (6), que são os principais antifúngicos utilizados por pacientes deste estudo que faleceram. O tempo de uso desses medicamentos é um fator a ser avaliado, uma vez que afeta demasiadamente o prognóstico do paciente, ou contribuindo para a melhoria das condições clínicas e laboratoriais ou para o aumento e agravamento das comorbidades.

O uso desses medicamentos faz parte dos protocolos clínicos, os quais são aplicados nos pacientes críticos, normalmente onco hematológicos, muitas vezes em razão do quadro clínico do paciente, que, associado ao uso de quimioterápicos, utiliza-se profilaticamente destes (BUSCA; PAGANO, 2018). O problema é que o uso dessas medicações de maneira contínua e indiscriminada, sem avaliação, favorece a seleção de microrganismos multirresistentes, conforme estudo realizado com neonatos, onde 93,3% (42/45) das amostras foram resistentes aos seguintes medicamentos: anfotericina B, fluconazol, nistatina, flucitosina, cetoconazol e miconazol, sendo 23 (51,1%) de *Candida albicans* 23, 10 (22,2%) *Candida krusei*, 4 (8,9%) *Candida parapsilosis*, 4 (8,9%) *Candida glabrata* e 1 (2,2%) *Candida tropicalis* (BORGES et al., 2009).

Essas infecções fúngicas representam um grande obstáculo ao desfecho favorável no prognóstico dos pacientes, principalmente aqueles com neoplasias malignas, pois o amplo uso de agentes antifúngicos pode facilitar o surgimento de resistência e estar associado à ocorrência de eventos adversos (BUSCA; PAGANO, 2018). Segundo Zimmerman (2010), é evidente a necessidade de uso dessas medicações mesmo após revisão criteriosa da toxicidade, hipersensibilidade, resistência e custo-benefício.

Nesses casos, a adoção de esquemas de tratamento mais curtos, seguindo princípio mínimo eficaz de uso, seria o melhor procedimento para minimizar o risco de surgimento de espécies resistentes no ambiente hospitalar (ZIMERMAN, 2010).

6 CONCLUSÃO

A incidência global de candidemia foi considerada baixa no estudo, mas a frequência de pacientes diagnosticados por hemocultura positiva para *Candida* foi relativamente alta nos pacientes analisados, especialmente em indivíduos do gênero feminino.

A faixa etária mais acometida foram os indivíduos com mediana de 55 anos de idade e crianças de até 5 anos, sendo majoritariamente mais acometidas por essa enfermidade, nesse grupo, as pessoas do gênero masculino.

Quanto aos locais de internação, confirmou-se, com a literatura, a primazia das Unidades de Terapia Intensiva como fator predisponente ao surgimento de candidemia, assim como o uso maciço de corticoides e de cateteres, a ocorrência de febre e êmese e neutropenia associados com pacientes com *C. albicans*.

Obteve-se prevalência de *C. albicans* no estudo e, dentre as espécies não *C. albicans*, houve predominância de *C. tropicalis*.

Com os resultados laboratoriais foi possível a obtenção de desfechos relevantes, mas pouco discutidos na literatura, como alterações dos valores de proteína c reativa, ferritina, lactato desidrogenase e até mesmo na hemoglobina em pacientes com candidemia.

No uso de antimicrobianos e antifúngicos, notou-se uso maciço dessas medicações, favorecendo o desenvolvimento de espécies resistentes.

Dentre os antimicrobianos, observou-se que meropenem e vancomicina despontaram no risco de óbito em pacientes com candidemia.

Por fim, novos estudos epidemiológicos e moleculares deverão ser realizados visando contribuir para uma melhor compreensão das espécies de *Candida* envolvidas na candidemia e dos fatores predisponentes que efetivamente contribuíram para o desenvolvimento da doença.

REFERÊNCIAS

- ADEL, T. et al. Secreted *Candida parapsilosis* lipase modulates the immune response of primary human macrophages. **Virulence**, Hungary, v. 15, issue 4, p. 555-562, May 2014.
- ALLEN, K.; HO, S. S. Gastro-oesophageal reflux in children-what's the worry? **Australian Family Physician**, Melbourne, v. 41, n. 5, p. 268-272, May 2012.
- ALMIRANTE, B. et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. **Journal Clinical Microbiologic**, Barcelona, v. 43, issue 4, p. 1829-1835, December 2005.
- ASBECK, E. C.; CLEMONS, K.; STEVENS, D. *Candida parapsilosis*: a review of its epidemiology, pathogenesis, clinical aspects, typing and antimicrobial susceptibility. **Critical Reviews in Microbiology**, Santa Clara, v. 35, issue 4, p. 283-309, June 2009.
- ASENSIO, P. et al. Epidemiology and outcome of *Candidaemia* in patients with oncological and haematological malignancies: results from a population-based surveillance in Spain. **Clinical Microbiological Infectologius**, Spain, p. 1-10, December 2015.
- BAIRD, D. C.; HARKER, D. J.; KARMES, A. S. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children. **American Academy of Family Physicians**, v. 92, n. 8, p. 705-714, October 2015.
- BARBEDO, L. S.; SGARBI, D. B. G. Candidíase. **DST – Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, v. 22, n. 1, p. 23-38, 2010.
- BASSETIM, M. et al. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility, and outcome of candidemia across five sites in Italy and Spain. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 51, n. 12, p. 4167-4172, December 2013.
- BENEDICT, K. et. Neonatal and pediatric candidemia: results from population-based active laboratory surveillance in four US locations, 2009-2015. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, Atlanta, v. 1, p. 1-8, February 2018.
- BERGOLD, A. M.; GEORGIADIS, S. New antifungic drugs: a review. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v. 5, n. 2, p. 159 -172, julho-dezembro, 2004.
- BERNARDO, J. F. et al. Potassium depletion potentiates amphotericin B- induced toxicity to renal tubules. **Nephron**, Pittsburgh, v. 70, p. 235-241, August 1995.
- BORG, M.; RUCHEL, R. Demonstration of fungal proteinase during phagocytosis of *Candida albicans* and *Candida tropicalis*. **Journal of Medical and Veterinary Mycology**, Gottigen, v. 28, p. 3-14, April 1990.
- BORGES, R. M. et al. Risk factors associated with colonization by *Candida* spp in neonates hospitalized in a Neonatal Intensive Care Unit in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberlândia, v. 42, issue 4, p. 431-435, July-August 2009.

BRAGA, M. **Impacto da candidemia na evolução clínica de pacientes pediátricos em hospital terciário de ensino**. 2006. Dissertação (Mestrado em Infectologia) – Programa de Pós-Graduação em Infectologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2006.

BRAMONO, K. et al. Comparison of proteinase, lipase and alpha-glucosidase activities from the clinical isolates of *Candida* species. **Japanese Journal of Infectious Diseases**, Tokyo, v. 59, p. 73-76, January 2006.

BRANCHINI, M. et al. Genotypic variation and slime production among blood and catheter isolates of *Candida* parapsilosis. **Journal of Clinical Microbiology**, Iowa, v. 32, p. 452-456, February 1994.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). **Deteção e identificação dos fungos de importância médica**. Módulo VII. 2004. p. 7. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/microbiologia/mod_7_2004. Acesso em: 30 jul. 2018.

_____. **Comunicado de risco n. 01/2017 – GVIMS/GGTES/ANVISA**. Relatos de surtos de *Candida auris* em serviços de saúde da América Latina. Brasília: Anvisa, 2017.

_____. **Microbiologia clínica para o controle de infecção relacionada à assistência à saúde**. Módulo 8: Detecção e identificação de fungos de importância médica. Brasília: Anvisa, 2013. p. 46.

_____. **Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRUNKE, S.; HUBE, B. Two unlike cousins: *Candida albicans* and *C. glabrata* infection strategies. **Cell Microbiology**, Jena, v. 15, n. 5, p. 701-708, 2013.

BUCKLEY, M. The Fungal Kingdom: diverse and essential roles in Earth's ecosystem. **American Academy of Microbiology**, Washington-DC, n. 28, p. 48, November 2008.

BUSCA A.; PAGANO, L. Prophylaxis for aspergillosis in patients with haematological malignancies. **Journal Expert Review of Anti-infective Therapy**, June 2018.

CALVO, B. et al. First report of *Candida auris* in America: clinical and microbiological aspects of 18 episodes of candidemia. **Journal of Infection**, Maracaibo, v.xx, p. 1-6, July 2016.

CANELA, H. M. S. **Perfil fenotípico e genotípico de isolados de *Candida spp.*** em episódios de candidemia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – FMRP-USP. 2017. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017. p. 117.

CALDERONE, R. A.; FONZI, W. A. Virulence factors of *Candida albicans*. **Trends Microbiology**, Washington, v. 9, p. 327-335, July 2001.

CHAFFIN, W. L. *Candida albicans* cell wall proteins. **Microbiology and molecular biology reviews**, Texas, v. 72, p. 495-544, September 2008.

CHEN, S.; SORREL, T. Antifungal agents. **The Medical Journal of Australia**, Australia, v. 187, p. 404-409, 2007.

CHEN, Y. et al. Molecular epidemiology and antifungal susceptibility of *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis*, and *Candida metapsilosis* in Taiwan. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, Taiwan, v. 68, issue 3, p. 284-92, November 2010.

CHENG, M. F. et al. Risk factors for fatal candidemia caused by *Candida albicans* and non-*albicans Candida* species. **BMC Infectious Diseases**, Kaohsiung, v. 5, p. 22, April 2005.

CHOWDHARY, A. et al. New clonal strain of *Candida auris*, Delhi. **Emerging Infectious Diseases**, Delhi, v. 19, n.10, p. 1670-1673, October 2013.

CLERIHEW, L. et al. Invasive fungal infection in very low birthweight infants: national prospective surveillance study. **Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition**, Reino Unido, v. 91, p. 188-192, March 2006.

COLOMBO, A. L.; GUIMARAES, T. Epidemiology of hematogenous infections due to *Candida* spp. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 36, n. 5, Sept./Oct. 2003.

COLOMBO, A. L. et al. Brazilian guidelines for the management of candidiasis - a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, São Paulo, v. 17, issue 3, p. 283-312, June 2013.

COLOMBO, A. L. et al. Candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. **Journal of Clinical Microbiology**, Rio de Janeiro, v. 44, n. 8, p. 2816-2823, August 2006.

COLOMBO, A. et al. High rate of non-*albicans* candidemia in Brazilian tertiary care hospitals. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, New York, v. 34, issue 4, p. 281-286, March 1999.

CORREA, M. A. **Estudo da incidência de candidemia e diversidade genética de *Candida* em pessoas internadas em Unidades Hospitalares de Manaus-Amazonas**. Dissertação (Mestrado) – Programa de PósGraduação em Saúde, Sociedade e Endemias na Amazônia, 2014. p. 5.

CORMACK, B. P.; GHORI, N.; FALKOW, S. An adhesin of the yeast pathogen *Candida glabrata* mediating adherence to human epithelial cells. **Science**, Baltimore, v. 285, p. 578-582, July 1999.

CORTES, J.; JAIME, J.; LEAL, A. Incidencia y prevalencia de candidemia en pacientes críticamente enfermos en Colombia. **Revista Chile of infectology**, Santiago, v. 30, n. 6, December 2013.

CULLER, H. F. **Formação de biofilme por *Escherichia coli* enteropatogenica atípica.** 2010. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010. p. 120.

DA SILVA, L. R. F. **Caracterização clínica e microbiológica dos episódios de Candidemia por *Candida parapsilosis*.** 2005. Tese (Mestrado) – Programa de Pós-graduação em Doenças Infecciosas e Parasitária, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, 2005. p. 10.

DEWAN, E. et al. Epidemiological and Mycological characteristics of candidemia in patients with hematological malignancies attending a tertiary- care center in India. **Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy**, Dehradun, v. 8, n. 3, p. 99-105, June 2015.

EGGIMANN, P.; GARBINO, J.; PITTET, D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 3, p. 685-702, 2003.

FALCI, D.; PASQUALOTTO, A. Anfotericina B: uma revisão sobre suas diferentes formulações, efeitos adversos e toxicidade. **Clinical Microbiology and Infection**, Porto Alegre, v. 35, n. 2, p. 18, 2015.

FALLON, K. Role of aspartic protease in disseminated *Candida albicans* infection in mice. **Infectim imun**, West Haven, v. 65, n. 2, p. 551-556, November 1997.

FANNING, S.; MITCHELL, A. P. Fungal biofilms. **PLoS Pathogens**, Pennsylvania, v. 8, issue 4, e1002585, April 2012.

FAVERO, E. J. G. et al. Production of haemolytic factor by clinical isolates of *Candida tropicalis*. **Mycoses**, Londrina, v. 54, issue 6, e816–e820, June 2011.

FAVERO, L. et al. Hemolytic factor production by clinical isolates of *Candida* species. **Current Microbiology**, Londrina, v. 68, p. 161-166, September 2014.

FIDEL, P.; VÁZQUEZ, J.; SOBEL, J. *Candida glabrata*: review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to *C. albicans*. **Clinical Microbiological Review**, New Orleans, v. 12, p. 80-96, January 1999.

FRANÇA, J. C.; RIBEIRO, C.; TELLES, F. Candidemia in a Brazilian tertiary care hospital: incidence, frequency of different species, risk factors and antifungal susceptibility. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Curitiba, v. 41, issue 1, p. 23-28, janeiro-fevereiro 2008.

FRASER, V. J. et al. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. **Clinical infectious Diseases**, v. 15, issue 3, p. 414-421, September 1992.

FU, J. et al. Epidemiology of *Candida albicans* and non- *C. albicans* of neonatal candidemia at a tertiary care hospital in western China. **BMC infectious diseases**, Liuzhou, v. 17, p. 2-6, May 2017.

FUENTEFRIA, A.M.; PIPPBI, B.; LANA, D.; DONATO, K.K, ANDRADE, S.F. Antifungals discovery: an insight into new strategies to combat antifungal resistance. **Send to Lett Appl Microbiol**, v.66, issue 1, p.2-13, janeiro, 2018.

GÁCSER, A. et al. Virulence of *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis*, and *Candida metapsilosis* in reconstituted human tissue models. **Fungal Genetics and Biology**, Bronx, v. 44, issue 12, p. 1336-1341, February 2007.

GHANNOUM, M. A. Potential role of phospholipases in virulence and fungal pathogenesis. **Clinical Microbiological**, Cleveland, v. 13, issue 1, p. 122-143, January 2000.

GIOLO, M. P.; SVIDZINSKI, T. I. E. Fisiopatogenia, epidemiologia e diagnóstico laboratorial da candidemia. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 46, n. 3, p. 225-234, junho 2013.

GIRMENIA, C. New generation azole antifungals in clinical investigation. **Expert Opin Investig Drugs**, Italy, v.18, issue 9, p.1279–1295, 2009.

_____ et al. *Candida guilliermondii* fungemia in patients with hematologic malignancies. **Journal of Clinical Microbiology**, Italia, v. 44, n.7, p. 2458-2464, July 2006.

GOLDANI, L. Z.; MARIO, P. S. *Candida tropicalis* fungemia in a tertiary care hospital. **Journal Infectology**, v. 46, issue 3, p. 150-60, April 2003.

GOLDANI, L. Z.; SANTOS, R. *Candida tropicalis* as an emerging pathogen in *Candida* meningitis: case report and review. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 14, n. 6, p. 631-633, November/December 2010.

GOZZO, T. O. et al. Ocorrência e manejo de náusea e vômito no tratamento quimioterápico em mulheres com câncer de mama. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, Porto Alegre, v. 35, n. 3, Setembro 2014.

GRIFFIN, D. **Fungal physiology**. 2nd ed. New York: Wiley-Liss, 1994. p. 130-157.

GROPP, K. et al. The yeast *Candida albicans* evades human complement attack by secretion of aspartic proteases. **Molecular Immunology**, v. 47, issue 2-3, p. 465-475, October 2009.

GUARRO, J.; GENÉ, J.; STCHIGEL, A. M. Developments in fungal taxonomy. **Clinical microbiology reviews**, Spain, v. 12, issue 3, p. 454-500, 1999.

HACHEM, R. et al. The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. **Cancer**, Houston, v. 112, p. 2493-2499, April 2008.

HENRICHSEN, S. et al. Candidemia em hospital terciário do nordeste do Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, n. 4, p. 394-398, July-August. 2008.

HII, I. M. et al. Changing epidemiology of candidemia in a medical center in middle Taiwan. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, Taiwan, v. xx, p. 1-10, August 2013.

HIRANO, R.; SAKAMOTO, Y.; OHNISHI, M. Retrospective analysis of mortality and *Candida* isolates of 75 patients with candidemia: a single hospital experience. **Infection and Drug Resistance**, Japan, v. 8, p. 199-205, July 2015.

HIRANO, R. et al. Epidemiology, practice patterns, and prognostic factors for candidemia; and characteristics of fourteen patients with breakthrough *Candida* bloodstream infections: a single tertiary hospital experience in Japan. **Infection and Drug Resistance**, v. 31, issue 11, p. 821-833, May 2018.

HOARAU, G. et al. Candidémies en service de réanimation: étude de cohorte rétrospective sur 12 ans à l'Île de la Réunion. **Médecine et maladies infectieuses**, Bruxellas, April 2017.

INGHAM, C. J. et al. Rapid susceptibility testing and microcolony analysis of *Candida* spp. cultured and imaged on porous aluminum oxide. **PLoS One**, New Jersey, v. 7, n. 3, e33818, March 2012.

JAYATILAKE, J. A. et al. Quantitative evaluation of tissue invasion by wild type, hyphal and SAP mutants of *Candida albicans*, and non-*albicans Candida* species in reconstituted human oral epithelium. **Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology**, Peradeniya, v. 35, p. 484-491, February 2006.

JUNIOR, N. et al. General traits of action, treatment and fungal resistance to fluconazo. **Scientia Medica**, Porto Alegre, v. 15, n. 3, July/September 2005.

KAO, A. S. et al. The epidemiology of candidemia in two United States cities: results of a population-based active surveillance. **Clinical Infectious Diseases**, San Diego, v. 29, issue 5, p. 1164-1170, November 1999.

KATO, H. et al. Prevalence of and risk factors for hematogenous fungal endophthalmitis in patients with *Candida* bloodstream infection. **Springer Nature**, Yokohama, June 2018.

KATRAGKOU, A. et al. Differential activities of newer antifungal agents against *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* biofilms. **Antimicrob Agents Chemother**, Greece, v. 52, n. 1, p.357-360, October 2007.

KETT, D. et al. Extended prevalence of infection in ICU study group of investigators. *Candida* bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. **Critical Care Medical**, v. 39, n. 4, p. 665-70, April 2011.

KIM, S. H. et al. Misidentification of *Candida guilliermondii* as *C. famata* among strains isolated from blood cultures by the VITEK 2 System. **BioMed Research International**, Korea, p. 6, May 2014.

KNIGHT, S. A. et al. Reductive iron uptake by *Candida albicans*: role of copper, iron and the TUP1 regulator. **Microbiology**, Pennsylvania, v. 148, p. 9-40, October 2002.

KNIGHT, S. et al. Acquisition from transferrin by *Candida albicans* depends on the reductive pathway. **Infection and immunity**, Philadelphia, v. 73, n. 9, p. 5482–5492, September 2005.

KOFTERIDIS, D. et al. Factors influencing non-albicans candidemia: a case-case-control study. **Mycopathologia**, Uppsala, v. 182, p. 665-662, May 2017.

KOSTIALA, I. C-reactive protein response induced by fungal infections. **Journal of infection**, Finland, v. 8, issue 3, p. 212-220, May 1984.

KRAMER, A.; SCHWEBKE, I.; KAMPF, G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. **BMC Infectious Diseases**, Berlin, v. 6, p. 1-8, August 2006.

LACHKE, S. A. et al. Phenotypic switching in *Candida glabrata* involves phase-specific regulation of the metallothionein gene MT-II and the newly discovered hemolysin gene HLP. **Infection and immunity**, Iowa, v. 68, n. 2, p. 884-895, October 2000.

LEE, W. et al. First three reported cases of nosocomial fungemia caused by *Candida auris*. **Journal of Clinical Microbiology**, Chonnan, v. 49, n. 9, p. 3139-3142, June 2011.

LI, D. et al. Evaluation of candidemia in epidemiology and risk factors among cancer patients in a cancer center of china: an 8 year case control study. **BMC infectious diseases**, v. 17, p. 1-8, August 2017.

LI, X.; YAN, Z.; XU, J. Quantitative variation of biofilms among strains in natural populations of *Candida albicans*. **Microbiology**, Canada, v. 149, p. 353-362, November 2003.

LORTHOLARY, O. et al. The risk and clinical outcome of candidemia depending on underlying malignancy. **Intensive Care Medicine**, Paris (France), v. 43, issue 5, p. 652-662, May 2017.

LOUIS, Y.; DENNING, D.; WARN, P. *Candidatropicalis* in human disease. **Journal of critical Reviews in Microbiology**, v. 36, issue 4, p. 282-98, September 2010.

LUO, G.; SAMARANAYAKE, L.; YAU, J. Y. Y. *Candidas* species exhibit differential in vitro hemolytic activities. **Journal Clinical Microbiological**, Pequim, v. 39, issue 8, p. 2971-2974, August 2001.

MAGILL, S. S. et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. **The New England Journal of Medicine**, Atlanta, v. 370, issue 13, p. 1198-1120, November 2014.

MAHMOUDABADI, A.Z.; ZARRIN, M.; KIASAT, N. Biofilm formation and susceptibility to Amphotericin B and Fluconazole in *Candida albicans*. **Jundishapur – Journal of Microbiology**, Iran, v. 7, issue 7, e17105, July 2014.

MANNS, J.; MOSSER, D.; BUCKLEY, H. Production of a hemolytic factor by *Candida albicans*. **Infection and Immunity**, Philadelphia, v. 62, n. 11, p.5154-5156, August 1994.

MÁRQUEZ, F. et al. Epidemiología y susceptibilidad antifúngica de especies causantes de candidemia en la ciudad de Valdivia, Chile. **Review Chilena Infectology**, Santiago, v. 34, issue 5, p. 441-446, Agosto 2017.

MARTINEZ, R. Atualização no uso de agentes antifúngicos. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 32, n. 5, p. 449-560, setembro-outubro 2006.

MARTINS-DINIZ, J. N. et al. Monitoramento de fungos anemófilos e de leveduras em unidade hospitalar. **Revista de Saúde Pública**, Araraquara, v. 39, n. 3, p. 398-405, Fevereiro 2005.

MAYER, F.; WILSON, D.; HUBE, B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. **Virulence**, Jena (Germany), v. 4, issue 2, p. 119-128, February 2013.

MCCULLOUGH, M. J.; ROSS, B. C.; READE, P. C. *Candida albicans*: a review of its history, taxonomy, epidemiology, virulence attributes, and methods of strain differentiation. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, Australy, v. 25, p. 136-144, November 1996.

MENDES, J. et al. Antifungal susceptibility profile of different yeasts isolates from wild animals, cow's milk with subclinical mastitis and hospital environment. **Brazilian Journal of Biology**, Pelotas, v. 78, n. 1, p. 68-75, July 2018.

MIKULSKA, M.; DEL BONO, V.; RATTO, S. Occurrence, presentation and treatment of candidemia. **Expert Review of Clinical Immunology**, Italy, v. 8, issue 8, p. 755-765, 2012.

MIMICA, L. et al. *Candida* infection diagnosis: evaluation of *Candida* species identification and characterization of susceptibility profile. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 45, n. 1, p. 17-23, Fevereiro 2009.

MOHAMMADI, R.; FOROUGHIFAR, E. *Candida* infections among neutropenic patients. **Caspian Journal of Internal Medicine**, Iran, v. 7, issue 2, p. 71-77, 2016.

MOHR, J. F. et al. Prospective survey of (1 \rightarrow 3)-beta-D-glucan and its relationship to invasive candidiasis in the surgical intensive care unit setting. **Journal of Clinical Microbiology**, Houston, v. 49, n. 1, p. 58-61, January 2011.

MOHSIN, J. et al. The first cases of *Candida auris* candidaemia in Oman. **Mycoses**, Oman, v. 60, n. 9, p. 569-575, May 2017.

MONTEIRO, D. et al. Prevalência de *Candida* e *Cryptococcus* em hemoculturas oriundas de pacientes do Hospital Universitário de Santa Maria, RS. **Saúde**, Santa Maria, v. 37, n. 2, p. 81-88, 2011.

MOTTA, F. A. et al. Fatores de risco de mortalidade por candidemia em crianças internadas. **Journal Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 93, n. 2, p. 165-172, March/April 2017.

NEJI, S. et al. Virulence factors, antifungal susceptibility and molecular mechanisms of azole resistance among *Candida parapsilosis* complex isolates recovered from clinical specimens. **Journal of Biomedical Science**, Tunisia, v. 24, issue 1, p. 67, September 2017.

NETT, J.; ANDES, D. Antifungal agents: Spectrum of activity, pharmacology and clinical indications. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 30, issue 1, p. 51-83, March 2016.

NUCCI, M. et al. Risk factors for death in patients with candidemia. **Infection control and hospital epidemiology**, Rio de Janeiro, v. 19, issue 11, 1998.

OGUZ, S.; SIPAHI, E.; DILMEN, U. C-reactive protein and interleukin-6 responses for differentiating fungal and bacterial aetiology in late-onset neonatal sepsis. **Mycoses**, Ankara, v. 54, issue 3, p. 212-216, May 2011.

OLIVEIRA, M. **Avaliação farmacocinética e farmacodinâmica de meropenem e vancomicina em pacientes submetidos à diálise estendida de baixa eficiência** (SLED São Paulo. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017. p. 30.

OSTROSKY-ZEICHNER, L. et al. An insight into the antifungal pipeline: selected new molecules and beyond. **Nature reviews Drug discovery**, Houston, v. 9, p. 719-727, August 2010.

PAPPAS, P. G. et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 62, n. 4, p. e1-50, February 2016.

PAPPAS, P. G. et al. The NIAID Mycoses Study Group: a prospective observational study of candidemia, epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. **Clinical Infectious Diseases**, Los Angeles, v. 37, p. 634-43, 2003.

PASQUALOTTO, A. C.; ANTUNES, A. G. V.; SEVERO, L. C. *Candida guilliermondii* as the aetiology of candidosis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São paulo, v. 48, n.3, May/June 2006.

PATEL, V. M.; SCHWARTZ, R. A.; LAMBERT, W. P. Tropical antiviral and antifungal medications in pregnancy: a review of safety profile. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, New Jersey, v. 31, n. 9, p. 1440-1446, August 2017.

PEDRO, E. G.; BONONI, V. L. Cae fungi of the Karst region of the State Touristic Park of the upper Ribeira Valley (Petar) in the State of São Paulo in Brazil. **Focus**, São Paulo, p. 65-78, 2007.

PENDRAK, M. L. et al. Hemeoxygenase in *Candida albicans* is regulated by hemoglobin and is necessary for metabolism of exogenous heme and hemoglobin to alpha-biliverdin. **A Journal of Biological Chemistry**, Bethesda, v. 279, p. 3426–3433, November 2004.

PEREIRA, A. P. Identificação molecular de candidoses invasivas no Centro Hospitalar Cova da Beira, EPE. 2010. Tese (Mestre em Ciências Biomédicas) – Instituto de Higiene e Medicina Pessoal, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, 2010. p. 25.

PFALLER, M. A.; DIEKEMA, D. J. Epidemiology of invasive Candidiasis: a persistent public health problem. **Clinical Microbiological**, Iowa, v. 20, n. 1, p. 133-163, January 2007.

PFALLER, M. A. et al. Echinocandin and triazole antifungal susceptibility profiles of opportunistic yeast and mould clinical isolates (2010–2011): application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiological cutoff values to characterize geographic and temporal trends of antifungal resistance. **Journal Clinical of Microbiological**, Iowa, v. 51, p. 2571-2581, August 2013.

PINHATI, H. et al. Outbreak of candidemia caused by fluconazole resistant *Candida parapsilosis* strains in an intensive care unit. **BMC Infectious Diseases**, v. 16, n. 433, p. 2-6, August 2016.

QUEIROGA, H. M. et al. Nausea and emesis assessment in patients undergoing chemotherapy at an oncological unit in Vitória da Conquista/BA, Brazil. **Revista Brasileira de Pesquisa e Saúde**, Vitória, v. 19, n. 4, p. 126-132, October-December 2017.

RAJENDRA, J. et al. *Candida tropicalis*: its prevalence, pathogenicity and increasing resistance to fluconazole. **Journal of Medical Microbiology**, Mumbai, v. 59, p. 873-880, August 2010.

RAMAGE, G.; MARTINEZ, J.; LOPEZ-RIBOT, J. *Candida* biofilms on implanted biomaterials: a clinically significant problem. **FEMS Yeast**, Santo Antonio, v. 6, issue 7, p. 979-986, June 2006.

RAMANAN, N.; WANG, Y. A high-affinity iron permease essential for *Candida albicans* virulence. **Science**, v. 288, issue 5468, p. 1062–1064, May 2000.

RIERA, M. et al. New regulators of biofilm development in *Candida glabrata*. **Research in Microbiology**, Paris, v. 163, issue 4, p. 297-307, May 2012.

ROEMER, T.; KRYSAN, D. J. Antifungal drug development: challenges, unmet clinical needs, and new approaches. **Cold spring harbor perspectives in Medicine**, New York, v. 4, issue 1, p. a019703, May 2014.

RUAN, S. Y. et al. *Candida glabrata* fungaemia in intensive care units. **Clinical Microbiological Infectogs**, Taiwan, v. 14, p. 136-140, September 2008.

RUCHEL, R.; BONING, B.; BORG, M. Characterization of a secretory proteinase of *Candida parapsilosis* and evidence for the absence of the enzyme during infection *in vitro*. **Infectology Immun**, Germany, v. 53, issue 2, p. 411-419, May 1986.

RUCHEL, R., F. et al. *Candida* acid proteinases. **Journal Medical Veterinay Mycology**, Washington, v. 30, issue 1, p. 123-132, February 1992.

RUEDA, J. O. **Descrição dos episódios de candidemia de origem nosocomial no hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes**. Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas) –Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas do Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2006. p. 20.

SAMARANAYAKE, Y. H.; SAMARANAYAKE, L. P. Experimental oral candidiasis in animal models. **Clinical Microbial Review**, Hong Kong, v. 14, issue 2, p. 389-429, April 2001.

SANCHO, J. M.; RIBERA, J. M. Central nervous system relapse in diffuse large B cell lymphoma: Risk factors. **Medicinal Clinical**, Barcelona, v. 146, issue 2, p. 74-80, January 2016.

SANGLARD, D. et al. Amino acid substitutions in the cytochrome P-450 lanosterol 14a-demethylase (CYP51A1) from azole resistant *Candida albicans* clinical isolates contribute to resistance to azole antifungal agents. **Antimicrob Agents Chemother**, Vaudois, v. 42, issue 2, p. 241-53, February 1998.

SANT, D. et al. Fungal cell membrane- Promising drug target for antifungal therapy. **Biochemical Sciences Division**, CSIR-National Chemical Laboratory, India, p. 1-32, September 2016.

SANTOS, G. C. et al. *Candida infections* and therapeutic strategies: mechanisms of action for traditional and alternative agents. **Frontiers in Microbiology**, Brasília, v. 9, p. 1351, July 2018.

SATOH, K. et al. *Candida auris sp. nov.*, a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. **Microbiology Immunology**, Tokyo, v. 53, p. 41-44, August 2008.

SCHELENZ, S. et al. First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, v. 5, p. 35, October 2016.

SANTUCCI, S. et al. Infecções em uma unidade de terapia intensiva de queimadura: experiência de sete anos. **Jornal de Infecção Hospitalar**, v. 53, issue 1, p. 6-13, January 2003.

SHIP, J. A. et al. Use of prophylactic antifungals in the immunocompromised host. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, Supplement 1, v.103, p. S6.e1- S6.e14, 2007.

SHOCH, C.; SEIFERT, K.; HUHNDORF, S.; ROBERT, V.; SPOUGE, J.; LEVESQUE, A.; CHEN, W.; CONSORTIUM, F. Nuclear ribosomal internal transcribed spacer (ITS) region as a universal DNA barcode marker for Fungi. **PNAS**, Pennsylvania, v.109, n.16, p.6241-6246, April, 2017.

SILVA, H. M. **Caracterização e identificação de leveduras do gênero *Candida* em pacientes transplantados de medula óssea**. 2011. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Patologia Tropical e Saúde, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2011. p. 30.

SILVA, S. et al. Adherence and biofilm formation of non- *Candida albicans* *Candida* species. **Trends in Microbiology**, Braga, v. 19, n. 5, p. 241-247, May 2011.

TAM, P. et al. *Candida glabrata*, Friend and Foe. **Journal Fungi**, Rio de Janeiro, v. 1, issue 2, p. 277-292, 2015.

TAMURA, N. K. et al. Virulence factors for *Candida* spp recovered from intravascular catheters and hospital workers hands. **Revista da Sociedade de Brasileira de Medicina Tropical**, Maringá, v. 40, n. 1, p. 91-93, janeiro/fevereiro 2007.

TAPIA, C. *Candida glabrata*. **Revista Chilena Infectology**, Santiago, v. 25, issue 4, p. 293, 2008.

TAPIA, C.; CORREA, N. *Candida parapsilosis complex*. **Revista Chilena Infectology**, Santiago, v. 32, issue 5, p. 569-570, September 2015.

TASCINI, C. et al. Candidemia in patients with body temperature below 37°C and admitted to internal medicine wards: assessment of risk factors. **The American Journal of Medicine**, Italy, Pisa, v. 129, issue 12, p. 1330-1330, July 2016.

TIRABOSHI, I. N. et al. Epidemiología, especies, resistencia antifúngica y evolución de las candidemias en un hospital universitario de Buenos Aires, Argentina, durante 16 años. **Revista Chilena de Infectología**, Santiago, v. 34, issue 5, p. 431-440, Julio 2017.

TOTH, R. et al. Kinetic studies of *Candida parapsilosis* phagocytosis by macrophages and detection of intracellular survival mechanisms. **Frontiers in Microbiology**, Hungary, v. 5, p. 633, November 2014.

TROUVE, C. et al. Epidemiology and reporting of *Candidaemia* in Belgium: a multi-centre study. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Disease**, Belgium, v. 36, issue 4, p. 649-655, 2016.

TUMBARELLO, M. et al. Fungaemia caused by *Candida glabrata* with reduced susceptibility to fluconazole due to altered gene expression: risk factors, antifungal treatment and outcome. **Journal Antimicrob Chemother**, v. 62, p. 1379-1385, 2008.

UPPULURI, P. et al. The transcriptional regulator Nrg1p controls *Candida albicans* biofilm formation and dispersion. **Eukaryot Cell**, San Antonio, v. 9, n. 10, p. 1531-1537, August 2010.

VAUGHN, V.; WEINBERG, E. *Candida albicans* dimorphism and virulence: role of copper, **Mycopathologia**, Indiana, v. 64, issue 1, p. 39-42, 1978.

VERSTREPEN, K.; KLIS, F. Flocculation, adhesion and biofilm formation in yeasts. **Molecular Microbiology**, Cambridge, v. 60, issue 1, p. 5-15, February 2006.

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 (Mestrado em ciências) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007. p. 68.

- VIUDES, A. et al. Candidemia at a tertiary-care hospital: epidemiology, treatment, clinical outcome and risk factors for death. **European Journal of Microbiology Infectious Diseases**, Toronto, v. 21, issue 11, p. 767-774, October 2002.
- WACHTLER, B. et al. *Candida albicans*-epithelial interactions: dissecting the roles of active penetration, induced endocytosis and host factors on the infection process. **PLoS One**, Germany, v. 7, issue 5, May 2012.
- WATANABE, T. et al. Characterization of a haemolytic factor from *Candida albicans*. **Microbiology**, Houston, v. 145, p. 689-694, March 1999.
- WEEMS, J. *Candida parapsilosis*: epidemiology, pathogenicity, clinical manifestations, and antimicrobial susceptibility. **Clinical Infectious Diseases**, Spain, v. 14, issue 3, p. 756-766, March 1992.
- WHIBLEY, N.; GAFFEN, S. L. Beyond *Candida albicans*: mechanisms of immunity to non-albicans *Candida* species. **Cytokine**, Pittsburgh, v. 76, n. 1, p. 42-52, November 2015.
- WHITE, T. C.; MARR, K. A.; BOWDEN, R. A. Clinical, cellular, and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance. **Clinical Microbiology Review**, Washington, v. 11, p. 382-402, April 1998.
- WISPLINGHOFF, H. et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. **BSI in US Hospitals**. Virginia, v. 39, p. 309-317, August 2004.
- YAPAR, N.; AKAN, M.; OGUZ, V. A. Risk factors, incidence and outcome of candidemia in a Turkish intensive care unit: a five-year retrospective cohort study. **Anaesthesia, Pain & Intensive Care**, Turquia, v. 18, issue 3, p. 265-71, 2014.
- ZAMBRANO, L. J. M. et al. Candipop study. *Candida guilliermondii* complex is characterized by high antifungal resistance but low mortality in 22 cases of candidemia. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 61, n. 7, p. e00099-17, July 2017.
- ZICCARDI, M. et al. *Candida parapsilosis* (sensulato) isolated from hospitals located in the Southeast of Brazil: species distribution, antifungal susceptibility and virulence attributes. **Journal Medical Microbiol**, Rio de Janeiro, v. 305, n. 8, p. 848-59, December 2015.
- ZILBERBERG, M. D.; SHORR, A. F.; KOLLER, M. H. Secular trends in candidemia - related hospitalization in the United States, 2000-2005. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, Chicago, v. 29, n. 10, p. 978- 980, May 2014.
- ZIMERMAN, A. R. **Uso indiscriminado de antimicrobianos e resistência microbiana**. Brasília: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/Ministério da Saúde, 2010.
- ZINK, S. et al. Migration of the fungal pathogen *Candida albicans* across endothelial monolayers. **Infection and immunity**, Germany, v. 73, issue 8, p. 5085-5091, March 1996.