

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Clarissa Fernandes Rosa

**Candidemia em hospitais de alta complexidade no Brasil:
revisão narrativa da literatura.**

Florianópolis

2021

Clarissa Fernandes Rosa

**Candidemia em hospitais de alta complexidade no Brasil:
revisão narrativa da literatura.**

Trabalho Conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Jairo Ivo dos Santos

Florianópolis

2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Graduação Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Rosa, Clarissa Fernandes
Candidemia em hospitais de alta complexidade no Brasil:
revisão narrativa da literatura. / Clarissa Fernandes Rosa
; orientador, Jairo Ivo dos Santos, 2021.
60 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2021.

Inclui referências.

1. Farmácia. I. dos Santos, Jairo Ivo. II. Universidade
Federal de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III.
Titulo.

Clarissa Fernandes Rosa

**Candidemia em hospitais de alta complexidade no Brasil:
revisão narrativa da literatura.**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Bacharel em Farmácia e aprovado em sua forma final pelo Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 21 de setembro de 2021.

Prof.^a Dra. Liliete Canes Souza Cordeiro
Coordenadora do Curso de Farmácia

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Jairo Ivo dos Santos
Orientador
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a Dra. Iara Fabrícia Kretzer
Avaliadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a Ms. Sara Letícia Kretzer
Avaliadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Este trabalho é dedicado aos meus queridos e amados pais, João Sebastião Rosa e Jocicleci Fernandes Rosa, por todo amor, confiança e apoio.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me dado saúde e forças para superar as dificuldades e por proporcionar perseverança durante toda a minha vida.

Sou grata aos meus amados pais por sua dedicação e amor incondicional. Esta monografia é a prova que os seus esforços para prover minha educação não foram em vão e valeram a pena. Por sempre me incentivar e acreditar que eu seria capaz, por me ajudar a ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo da vida.

Ao meu companheiro, Ézio, por estar sempre ao meu lado, fazendo-me acreditar que posso mais que imagino. Devido ao seu companheirismo, amizade, paciência, compreensão, apoio e alegria este trabalho pôde ser concretizado.

Aos meus amigos que já conhecia e aos que fiz durante a graduação; aos quais estão comigo até hoje. Todos vocês foram muito importantes em cada etapa do curso.

Ao meu orientador, Jairo Ivo dos Santos, pelo suporte, pelas suas correções, incentivo e por auxiliar em todos os momentos em que precisei de sua ajuda.

À UFSC, por proporcionar experiências incríveis e por me transformar em um ser humano melhor durante os percalços da graduação.

Aos professores, por toda dedicação e por passar todo conhecimento necessário para nos tornarmos bons profissionais.

Às professoras da banca examinadora que qualificaram meu trabalho. Muito obrigada pelos seus comentários e avaliações.

E a todos os profissionais, sobretudo os farmacêuticos, que fizeram parte da minha caminhada durante os estágios que realizei, pela oportunidade e conhecimento adquirido.

RESUMO

Nos últimos anos, as infecções hospitalares fúngicas por espécies do gênero *Candida* vêm aumentando progressivamente. As manifestações clínicas da candidíase variam desde uma infecção localizada, até a disseminação pela corrente sanguínea com o envolvimento de múltiplos órgãos, no caso de candidemia e candidíase invasiva. O presente trabalho tem por objetivo descrever os casos de candidemia em hospitais de alta complexidade do Brasil, revisar os métodos de identificação taxonômica de *Candida* spp., juntamente com os métodos utilizados no diagnóstico da candidemia; os procedimentos terapêuticos utilizados no tratamento da candidemia e a susceptibilidade aos antifúngicos das espécies, através de uma revisão dos casos entre os anos 2016 e 2021. Pela análise dos artigos foi possível observar que a principal espécie isolada continua sendo *Candida albicans*, porém outras espécies, como *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* e *C. auris*; vêm destacando-se no âmbito das infecções hospitalares. Seu diagnóstico tem interesse não só epidemiológico, mas também clínico, fazendo necessário o uso de exames laboratoriais adequados para identificação das espécies e testes de sensibilidade aos antifúngicos. Os principais antifúngicos com ação para *Candida* spp., utilizados foram os poliênicos; anfotericina B, os azólicos e, como primeira escolha terapêutica nos quadros de candidemia, as equinocandinas. Eles podem ser administrados como monoterapia ou em associações de medicamentos, de acordo com a gravidade do quadro clínico e o perfil de susceptibilidade antifúngica. Além disso, foram observados certos graus de resistência aos antifúngicos utilizados durante terapia medicamentosa dos pacientes, entre eles ao fluconazol e eventualmente em casos mais raros as equinocandinas. Com isso, pode-se concluir que são necessários estudos de vigilância multicêntrica e contínua de candidemia nos hospitais de alta complexidade de todo Brasil para detectar as tendências regionais da distribuição das espécies de *Candida* e o surgimento de resistência antifúngica precocemente.

Palavras-chaves: *Candida* spp. Candidemia. Candidíase invasiva. Infecções hospitalares.

ABSTRACT

In recent years, as nosocomial fungal infections by species of the genus *Candida* increase progressively. The clinical manifestations of candidiasis range from a localized infection, to dissemination through the bloodstream with the involvement of multiple organs, in the case of candidemia and invasive candidiasis. The present work aims to describe the cases of candidemia in hospitals of high complexity in Brazil, to review the taxonomic identification methods of *Candida* spp., together with the methods used in the diagnosis of candidemia; therapeutic procedures used in the treatment of candidemia and susceptibility to antifungals of the species, through a review of the cases between the years 2016 and 2021. By analyzing the articles, it was possible to observe that a main type of *Candida albicans* remains, but other species, such as *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* and *C. auris*; standing out in the context of hospital references. Its diagnosis is not only of epidemiological, but also clinical interest, making it necessary to use adequate laboratory tests for species identification and antifungal sensitivity tests. The main antifungal agents with action against *Candida* spp., Used were polyenes; amphotericin B, azoles and, as the first therapeutic choice in candidemia conditions, such as echinocandins. They can be administered as monotherapy or in drug combinations, depending on the severity of the clinical picture and the antifungal susceptibility profile. In addition, certain degrees of resistance to antifungal agents used during drug therapy of patients were observed, including fluconazole and occasionally in rarer cases such as echinocandins. Thus, it can be seen that they are included in multicentric and continuous surveillance studies of candidemia in high complexity hospitals throughout Brazil to detect regional trends in the distribution of *Candida* species and the early emergence of antifungal resistance.

Keywords: *Candida* spp. Candidemia. Invasive candidiasis. Hospital infections.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Micromorfologia de *Candida albicans* em ágar-fubá, apresentando pseudo-hifas, blastoconídios e clamidoconídios.....13
- Figura 2 – Representação do número de artigos encontrados por região do Brasil 49

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Resumo dos relatos de casos de candidemia em hospitais de alta complexidade no Brasil.....	43
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANSCP	Isolados clonais de <i>Candida parapsilosis</i> não suscetíveis a azóis
ASCP	Isolados clonais de <i>Candida parapsilosis</i> suscetíveis a azóis
BDG	β -1,3-D-glucano
CAGTA	Anticorpos de tubo germinativo de <i>Candida albicans</i>
COVID-19	Doença causada pelo novo <i>coronavírus</i>
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
<i>ERG11</i>	Early Growth Response 11
FRGP	Cepas de <i>Candida parapsilosis</i> resistente ao fluconazol
HCT	Receptores de transplante de células hematopoiéticas
HU-FUGD	Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
HU-MAP	Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian
ITS	Espaçador transcrito interno
LLA	Leucemia linfóide aguda
LMA	Leucemia mieloide aguda
LTRs	Pacientes com transplante de fígado
MALDI-TOF	Espectrometria de Massa por Tempo de Voo - Ionização/Dessorção a Laser Assistida por Matriz
PCR	Polymerase chain reaction
RACHS	Ajuste de Risco para Cirurgia Cardíaca Congênita
RFLP	Polimorfismo de comprimento de fragmento de limitação
T2MR	Ressonância magnética T2
UTI	Unidade de terapia intensiva

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 JUSTIFICATIVA	19
3 OBJETIVOS	20
3.1 OBJETIVO GERAL.....	20
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
4 METODOLOGIA.....	21
4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	21
5 REVISÃO DA LITERATURA	22
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	49
7 CONCLUSÃO.....	54
REFERÊNCIAS	55

1 INTRODUÇÃO

Fungos são organismos que, em virtude de apresentarem características morfológicas peculiares, pertencem a um reino próprio chamado de reino *Fungi* ou *Mycota*. São seres eucarióticos, unicelulares ou multicelulares, heterotróficos com nutrição absorptiva e reserva de glicogênio como fonte de energia, que podem ocorrer através da fermentação ou por respiração celular. Podem apresentar morfologia leveduriforme ou filamentosa; haploide ou dicariótica, na maior parte do ciclo de vida (LACAZ *et al.*, 2002).

Podem ser aeróbios ou anaeróbios facultativos e subdividem-se em fungos de vida parasitária, capazes de infectar e obter nutrientes de hospedeiros, e saprofítica, onde vivem na matéria orgânica morta (TORTORA *et al.*, 2017). Eles reproduzem-se pela formação de esporos, que podem ser por forma sexuada (envolvendo meiose), precedida por fusão do protoplasma e fusão dos dois núcleos compatíveis ou conídios, que são assexuados (envolvendo somente mitose) (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014).

Das mais de 100 mil espécies conhecidas de fungos, apenas cerca de 200 são patogênicas aos seres humanos e aos animais (TORTORA *et al.*, 2017). Entretanto, por serem onipresentes na natureza podem gerar problemas de importância diversa em variados setores das atividades humanas (OLIVEIRA, 2014). 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* (BARBEDO; SGARBI, 2010).

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

As leveduras do gênero *Candida* podem ser encontradas em variados ecossistemas, como solo, alimentos, água, fazendo parte da microbiota de homens e animais. Devido a sua capacidade adaptativa, podem crescer em concentrações variáveis de oxigênio (GIOLO; SVIDZINSKI, 2010).

Segundo Yapar (2014), conforme citado por Canela (2017), existem mais de 150 espécies do gênero *Candida* conhecidas e algumas delas são componentes da microbiota humana, onde são facilmente encontradas em mucosas e superfícies cutâneas, podendo habitar

o trato gastrointestinal, sistema urogenital, pele e mucosa do trato respiratório de seres humanos.

Mais de 17 espécies desse gênero já foram relacionadas a doenças em seres humanos. Visto, que as espécies mais importantes do ponto de vista clínico e epidemiológico, causadoras de infecções superficiais ou invasivas, são: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. krusei*, sendo que a *Candida albicans* (Figura 1) permanece como a espécie mais comum nas infecções humanas. Entretanto, casos relacionados a espécies emergentes de *Candida*, envolvendo isolamentos de *C. dubliniensis*, *C. kefyr*, *C. rugosa*, *C. famata*, *C. utilis*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. inconspicua*, dentre outras, têm sido progressivamente relatados (PEMÁN; QUINDÓS, 2016). Além disso, novas espécies virulentas e multirresistentes têm surgido, como *C. auris*, que dificulta a decisão terapêutica, já que é naturalmente resistente aos medicamentos comumente utilizados para o tratamento de infecção por *Candida*. Isolada no Japão em 2009, *C. auris* já foi observada em países dos cinco continentes, incluindo o Brasil, causando infecção hospitalar importante (BAPTISTA *et al.*, 2020). O primeiro caso relatado sobre infecção causada por *C. auris* no nosso país, ocorreu em dezembro de 2020 na cidade de Salvador, Bahia (ALMEIDA *et al.*, 2021).

Figura 1 – Micromorfologia de *Candida albicans* em ágar-fubá, apresentando pseudo-hifas, blastoconídios e clamidoconídios.



Fonte: Oliveira, Jeferson Carvalhaes, Tópicos em Micologia Médica, 4ª. Edição, 2014. Control Lab.

De acordo, com Melo *et al.* (2019), a patogenicidade das espécies de *Candida* é atribuída a um conjunto de fatores de virulência, entre eles, a capacidade de aderir às células epiteliais bucais humanas e células endoteliais, capacidade de realizar uma transição para hifas

(observada em *Candida albicans*), a produção de enzimas líticas (proteinasas, fosfolipases e hemolisinas), a troca fenotípica, a formação de biofilme e também a capacidade de evasão das células do sistema imunológico.

As manifestações clínicas causadas pelo gênero, podem ocorrer desde uma infecção localizada, até mesmo uma invasão e disseminação de múltiplos órgãos, onde podem se desenvolver, causando uma infecção fúngica denominada de candidíase (PEIXOTO *et al.*, 2014; GIOLO; SVIDZINSKI, 2010).

Segundo Vasquez & Sobel (2011), as manifestações clínicas na candidíase apresentam uma grande variedade de quadros, como a candidíase cutâneo-mucosa e candidíase invasiva ou sistêmica. A candidíase cutâneo-mucosa consiste em manifestações superficiais, apresentando as seguintes formas: candidíase intertriginosa, onicomicose, candidíase oral, vulvovaginite, balanopostite e candidíase cutâneo-mucosa crônica. Já a candidíase invasiva ou sistêmica caracteriza-se por apresentar infecções profundas ou invasivas, podendo estar localizada em um órgão ou se disseminar pela corrente sanguínea (candidemia).

A candidíase invasiva ou sistêmica abrange um espectro de condições clínicas, a mais frequente das quais a candidemia, que se apresentam como quadros de sintomatologia cardíaca, digestiva, respiratória, hepática, renal, ocular, do sistema nervoso central, ou disseminada, que é uma forma clínica de difícil tratamento (MELO *et al.*, 2019; VASQUEZ & SOBEL, 2011).

Candidemia é uma infecção fúngica com risco de vida, caracterizada pela presença de *Candida* spp. no sangue, com importância crescente nas últimas décadas (SILVA *et al.*, 2019). Os fatores de risco que propiciam o desenvolvimento de candidemia incluem: prorrogação de internações no serviço hospitalar e unidade de terapia intensiva (UTI), o uso de antibióticos de largo espectro, transplante de órgãos e células-tronco; pacientes neutropênicos, uso de dispositivos invasivos, como cateteres intravasculares e nutrição parenteral. Além desses fatores, outros merecem ser destacados, como idade extrema, imunossupressão, insuficiência renal, diabetes, quimioterapia, radioterapia, hemodiálise e/ou diálise peritoneal ambulatorial crônica, cirurgia prévia e corticoterapia (PEMÁN; QUINDÓS, 2016; GIOLO; SVIDZINSKI, 2010). A candidemia pode ter origem endógena, causada por espécies que compõem a própria microbiota, ou exógena, propiciada por materiais contaminados ou pelos próprios profissionais de saúde (PEMÁN; QUINDÓS, 2016).

As leveduras do gênero se tornam patogênicas quando se instala um desequilíbrio em sua relação com o hospedeiro, por isso, são consideradas oportunistas. Essa transformação pode

ser devida a comprometimento dos mecanismos de defesa do hospedeiro ou rompimento de suas barreiras (GIOLO; SVIDZINSKI, 2010).

Segundo Kullberg (2015) e Baldesi *et al.* (2017), conforme citado por Bienvenu *et al.* (2020), a candidemia tem mortalidade atribuível de até 40% e é reconhecida como uma das principais causas de mortalidade em UTI. Sendo responsável por quase 80% de todas as infecções fúngicas hospitalares. Além do gênero *Candida* ser considerado o quarto patógeno isolado mais comum que causa sepse nosocomial em adultos e o terceiro mais comum entre neonatos (SILVA *et al.*, 2019), sendo um importante problema de saúde pública mundial. São doenças de alta gravidade, pois acarretam um longo período de tempo de internação hospitalar e consequentemente aumentam os custos de hospitalização, além das elevadas taxas de morbimortalidade encontradas nos pacientes acometidos (GIOLO; SVIDZINSKI, 2010).

O diagnóstico correto das espécies envolvidas nas infecções fúngicas têm interesse não só epidemiológico, mas também clínico, já que as espécies de *Candida não-albicans* apresentam peculiaridades quanto a sua sensibilidade aos antifúngicos. Contudo, o tipo e a qualidade da amostra biológica, são fatores importantes no sucesso do isolamento e na identificação do agente etiológico, que vai desde a coleta de amostras estabelecidas de acordo com a sintomatologia clínica, como nos fragmentos de pele e unhas, raspados de mucosas, sangue, líquor, urina, dentre outros (MELO *et al.*, 2019; BARBEDO; SGARBI, 2010).

De acordo com Merseguel *et al.* (2015), as espécies de *Candida* são identificadas através do diagnóstico laboratorial, como por exemplo, através da detecção microscópica do agente etiológico, isolamento e identificação do agente etiológico em cultura, métodos clássicos fenotípicos, testes bioquímicos ou outro marcador da sua presença, entre outros.

Ao exame micológico direto de amostra coletada de um caso de candidíase, observam-se blastoconídios e pseudo-hifas, sendo muito utilizado para um diagnóstico rápido O ágar Sabouraud dextrose, acrescido de cloranfenicol é o meio de cultura de escolha para o isolamento das leveduras do gênero *Candida*, por inibir o crescimento da grande maioria das bactérias. Espécies do gênero apresentam coloração branca ou creme com colônias homogêneas de textura cremosa e superfície lisa (BRASIL, 2013; BARBEDO; SGARBI, 2010).

O meio de cultura CHROMagar *Candida* é um meio de isolamento cromogênico amplamente usado, porque demonstraram melhores taxas de detecção de leveduras em culturas mistas. Por conter substâncias cromogênicas é muito útil para fazer a identificação rápida das infecções. Seu princípio é a produção de diferentes cores, por reações enzimáticas específicas do meio, em colônias de algumas espécies de *Candida*, como *Candida albicans*, *Candida*

tropicalis e *Candida krusei* (BARBEDO; SGARBI, 2010; BRASIL, 2013; MULET BAYONA *et al.*, 2020).

Barbedo e Sgarbi (2010) relatam outros diferentes testes utilizados que podem sugerir a diferenciação das espécies, como a prova do tubo germinativo, assim como prova do microcultivo em meio ágar-fubá-Tween 80, que possibilitam a identificação presuntiva de *C. albicans*. Entretanto, estes procedimentos não permitem diferenciar a *C. albicans* de *C. dubliniensis* (BRASIL, 2013; BARBEDO; SGARBI, 2010).

As provas bioquímicas, que se baseiam na assimilação de diversos tipos de açúcares, permitem identificar várias espécies de *Candida* e de outras leveduras como *Cryptococcus* e *Rhodotorula*, embora sejam mais utilizadas na identificação de espécies em casos de candidíase invasiva e disseminada. Para a sua realização são utilizados sistemas comerciais manuais e automatizados. Também são recomendadas a realização de provas adicionais, como análise macro e micromorfológica. Os sistemas manuais mais conhecidos são o API 20 AUX®, o ID 32C®, e o AUXACOLOR, enquanto que os métodos automatizados mais difundidos são o Microscan® e o Vitek®, onde os resultados das provas bioquímicas são interpretados automaticamente (BRASIL, 2013).

Na candidemia e candidíase invasiva ou sistêmica, apenas o diagnóstico clínico não é suficiente para se identificar estas formas de infecção, visto que o mesmo não é definitivo e satisfatório, pois os sinais e sintomas são pouco específicos e se assemelham muito a uma bacteremia (GIOLO; SVIDZINSKI, 2010; PEIXOTO *et al.*, 2014). O diagnóstico da candidemia e candidíase invasiva ou sistêmica são realizados através das culturas de sangue ou outros fluidos estéreis, ou ainda pela demonstração histopatológica de doença invasiva do tecido. Além disso, a carga da corrente sanguínea depende da espécie e da idade do paciente (há uma carga alta na população pediátrica) (ANTINORI *et al.*, 2016). Uma alternativa para detecção rápida em hemoculturas amplamente usada é a utilização de sistemas automatizados desenvolvidos para detectar o crescimento de microrganismos, entre eles o BACTEC e Bact/Alert na rotina (GOKBOLAT, *et al.*, 2017).

Conforme Fuchs *et al.* (2019), a hemocultura é considerada, já há muito tempo, padrão-ouro para o diagnóstico de infecções da corrente sanguínea, mesmo apresentando algumas desvantagens, como a baixa sensibilidade e aumento do tempo de resposta. Nos últimos 10 anos, vários testes não baseados em cultura tentaram superar as limitações dos diagnósticos convencionais. Existem vários testes comercialmente disponíveis e reconhecidos para a detecção do gênero *Candida* em amostras de sangue total ou soro, a fim de superar essas

impraticabilidades. Por exemplo, diferentes sistemas de detecção de antígeno/anticorpo que identificam a β -1,3-D-glucano (BDG), sendo este um teste panfúngico, a detecção combinada de manana e anticorpos anti-manana como um método de detecção específica de *Candida spp.* com identificação precoce ou ainda anticorpos de tubo germinativo de *Candida albicans* (CAGTA). Em relação, aos ensaios da Polymerase chain reaction (PCR) em tempo real, são feitos usando protocolos internos com diferentes sensibilidades e especificidade, além de ser considerada uma técnica sensível e precisa, gerando diagnósticos mais rápidos. No entanto, apresentam algumas limitações, como o alto custo nas análises, porém já existem ensaios disponíveis comercialmente, como o teste MycoReal *Candida* PCR, o sistema de teste LightCycler® SeptiFast e o Kit Fungiplex® *Candida* IVD PCR.

Além da metodologia de PCR, abordagens alternativas para detecção também estão disponíveis, como testes baseados na amplificação, hibridização e detecção de ácidos nucleicos patogênicos, com a tecnologia de microarray do teste CubeDx Sepsis. As vantagens destas abordagens moleculares são a maior sensibilidade e a velocidade em comparação com os testes baseados em cultura. Fora o uso da ressonância magnética T2 (T2MR) meio promissor de diagnosticar a candidemia (FUCHS *et al.*, 2019; ANTINORI *et al.*, 2016). Contudo, uma outra nova metodologia utilizada é a análise de macromoléculas por Espectrometria de Massa por Tempo de Voo-Ionização/Dessorção a Laser Assistida por Matriz (MALDI-TOF), é uma técnica que possibilita o diagnóstico de forma rápida, eficaz e precisa no campo da micologia e oferece uma alternativa promissora para o estudo de resistência antifúngica (DELAVY *et al.*, 2019).

O tratamento das infecções por espécies do gênero *Candida* é baseado no uso dos antifúngicos, classificados em poliênicos (anfotericina B e nistatina), azólicos (cetoconazol) e miconazol (imidazólicos), os triazólicos (itraconazol, fluconazol e voriconazol), as equinocandinas (caspofungina, micafungina e anidulafungina) e análogos de nucleosídeos (5-fluorocitosina) (BIENVENU *et al.*, 2020).

Certos critérios devem ser considerados antes da escolha de uma terapêutica para pacientes com suspeita de candidemia e candidíase invasiva ou sistêmica, entre elas: presença de comorbidades que possam aumentar o risco do paciente, prevalência das diferentes espécies de *Candida* e susceptibilidade aos antifúngicos, histórico de intolerâncias aos antifúngicos, gravidade da infecção, histórico de exposição recentes aos azólicos e neutropenia (PAPPAS *et al.*, 2016).

De acordo com o Guia de Prática Clínica para o Manejo da Candidíase da *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) (Pappas *et al.*, 2016), conforme citado por Bienvenu *et al.* (2020), para o tratamento de candidemia e candidíase invasiva ou sistêmica em pacientes não-neutropênicos e neutropênicos, uma equinocandina (caspofungina, micafungina ou anidulafungina) é recomendada como terapia inicial. O fluconazol é uma alternativa aceitável para primeira escolha a uma equinocandina em pacientes estáveis e que são considerados improváveis de terem alguma espécie resistente ao fluconazol. Já o voriconazol é eficaz e oferece escolha como terapia inicial para pacientes resistentes ao fluconazol, exceto para as infecções ocasionadas por *C. krusei*, *C. guilliermondii* ou *C. glabrata*. É importante ressaltar o teste de suscetibilidade à uma equinocandina que deve ser considerado em pacientes que receberam tratamento anterior com uma equinocandina e entre aqueles que têm infecção por *C. glabrata* ou *C. parapsilosis*. A anfotericina B por apresentar certa toxicidade é uma alternativa razoável se houver intolerância, disponibilidade limitada ou resistência a outros agentes antifúngicos.

O tratamento deve ser mantido por 14 dias após as hemoculturas se apresentarem negativas, juntamente com a resolução dos sintomas e neutropenia. Em relação aos pacientes com cateteres venosos centrais, devem ser removidos no curso da candidemia, quando viável (PAPPAS *et al.*, 2016).

Segundo Pfaller; Diekema (2007) e Leroy *et al.* (2010), conforme citado por Kretzer (2015) existem diferentes abordagens para a terapêutica nos casos de candidemia, podendo ser elas: específica, presumida, empírica ou profilática; onde o tratamento específico se baseia na identificação do agente etiológico da infecção (abordagem preferencial). A terapia presumida pode se iniciar com base no microrganismo suspeito, de acordo com o perfil institucional e na presença de seus marcadores de infecção, antes mesmo da identificação da espécie e da determinação do perfil de sensibilidade. A terapia empírica se baseia no tratamento daqueles pacientes em estado grave com risco de desenvolver candidemia, acrescentado de sinais e sintomas, mas sem a confirmação em cultura. O uso da terapia profilática é recomendado aos pacientes com elevado risco, como imunossuprimidos, quando se deseja prevenir uma infecção ao curso de uma candidemia.

Um diagnóstico rápido e correto, seguidos por um tratamento antifúngico precoce com controle adequado, pode melhorar o prognóstico dos pacientes com candidemia e candidíase invasiva ou sistêmica e suas expectativas (ANTINORI *et al.*, 2016).

2 JUSTIFICATIVA

As leveduras do gênero *Candida* spp. são consideradas de grande relevância para a saúde pública e ao ambiente hospitalar, sendo considerados os agentes de micoses mais comuns. Este gênero é responsável por uma alta taxa de infecções fúngicas no ambiente hospitalar e possuem grande significância nas infecções de corrente sanguínea (candidemia). Sendo evidente e pertinente à relação da epidemiologia das espécies com o prognóstico dessas infecções, já que as espécies não-*albicans* apresentam certas peculiaridades naturais e, em alguns casos, graus variados de resistência aos antifúngicos.

Além disso, um dos maiores problemas que existem acerca das espécies do gênero *Candida*, é que elas tendem a se disseminar rapidamente entre os pacientes no ambiente hospitalar, podendo evoluir para um quadro de candidemia, conhecida como a manifestação mais comum da candidíase invasiva, com mortalidade atribuível de 40% dos casos (BIENVENU *et al.*, 2020).

Associado a tudo isso, apesar dos avanços terapêuticos, a demora no diagnóstico e no início da terapia têm contribuído para essas altas taxas de mortalidade e aos altos custos relacionados à candidemia, na maioria dos casos, tornando-se um grave problema para a saúde pública.

Devido às características de *Candida* spp., justifica-se plenamente que seja objeto de pesquisa científica, utilizando dados verídicos sobre as manifestações clínicas, seus mecanismos de agressão para o hospedeiro, os métodos laboratoriais para o seu correto diagnóstico e terapias utilizadas no seu tratamento. Procura-se assim, discutir os principais fatores que tornam o gênero patógenos preocupantes para a saúde pública e ao ambiente hospitalar nas últimas décadas. Além disso, também é importante que se façam estudos de revisão e atualização bibliográficas para que novos conhecimentos façam parte da formação do profissional farmacêutico.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Realizar revisão da literatura sobre candidemia nos hospitais de alta complexidade no Brasil.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Relatar os casos de candidemia em hospitais de alta complexidade no Brasil;
- Revisar a prevalência das espécies de *Candida albicans* e *Candida não-albicans* nos casos de candidemia;
- Revisar os métodos de identificação taxonômica de *Candida* spp. e os métodos utilizados no diagnóstico da candidemia;
- Revisar os procedimentos terapêuticos utilizados no tratamento da candidemia;
- Revisar a susceptibilidade aos antifúngicos das espécies de *Candida* spp.

4 METODOLOGIA

O presente trabalho se expõe a uma revisão narrativa da literatura de casos de candidemia no Brasil, nos últimos cinco anos. Para a revisão bibliográfica dos casos de candidemia foi realizada uma pesquisa bibliográfica nos portais dos periódicos Capes, Scielo Brasil e PubMed, assim como publicações em livros, dissertações e teses. O intervalo da análise compreendeu o período entre os anos de 2016 e 2021. Foram utilizadas as seguintes palavras chaves: candidemia, candidemia no Brasil, *candidemia in Brazil*, *nosocomial candidiasis*, *candidíase hospitalar*.

4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Como critérios de inclusão foram analisadas publicações relacionadas apenas a relatos de candidemia em hospitais de alta complexidade e que tenham relação com os objetivos específicos propostos, como trabalhos que envolvam casos clínicos descritos no Brasil, coleta de amostras para diagnóstico, métodos de diagnóstico laboratorial e tratamento. Publicados na língua portuguesa, inglesa ou espanhol e tendo disponibilidade do texto completo na base de dados.

Foram excluídos desta revisão estudos que envolvam aspectos de pesquisa básica, como estudo genético da *Candida*, casos relatados fora do Brasil, ou que não tenham relação com os objetivos específicos propostos e publicações realizadas fora do período de tempo da pesquisa bibliográfica.

5 REVISÃO DA LITERATURA

A partir da pesquisa realizada, foram selecionadas 26 publicações descritas sucintamente, com relatos de casos de candidemia em hospitais de alta complexidade no Brasil, no período de 2016 a 2021. Os artigos são apresentados abaixo:

Artigo 1

Doi e colaboradores (2016), conduziram um estudo multicêntrico de vigilância em 16 hospitais distribuídos nas cinco regiões do Brasil para avaliar a incidência, distribuição de espécies, susceptibilidade antifúngica e fatores de risco para o desenvolvimento de candidemia. Realizados de junho de 2007 a março de 2010, estudaram um total de 2.563 episódios de infecção da corrente sanguínea nosocomial, onde 137 isolados eram de *Candida* spp., apresentando-se como o sétimo agente mais prevalente das infecções. Os centros participantes deste estudo foram: Hospital Israelita Albert Einstein, Universidade Federal de São Paulo, Hospital 9 de Julho, Santa Casa de Porto Alegre, Hospital Conceição, Hospital de Base de Brasília, Hospital Walter Cantídio, Hospital de Diadema, Instituto de Oncologia Pediátrica, Santa Casa do Pará, Hospital Espanhol, de Salvador, Hospital do Coração de Natal, Hospital da UNIMED de Natal, Hospital das Clínicas de Goiânia, Hospital do Rim e Hipertensão e Universidade Federal do Triângulo Mineiro. A maioria dos pacientes eram do sexo masculino com idade média de 56 anos e um total de 64 pacientes (46,7%) estava na UTI quando desenvolveram candidemia. As doenças malignas foram as condições mais comuns, seguido por doenças gastrointestinais, neurológicas e os cateteres vasculares foram os fatores de risco mais importantes encontrados nos pacientes. A taxa bruta de mortalidade por candidemia durante a internação hospitalar foi de 72,2% e o tempo médio entre a admissão e o primeiro episódio de candidemia foi de 29 dias. O diagnóstico foi realizado pela identificação dos isolados de sangue através de métodos de rotina, como API-ID32 ou sistemas automatizados Vitek 2 e confirmadas por MALDI-TOF. As espécies não-*albicans* representaram 65,7% dos 137 isolados de levedura. As espécies mais prevalentes foram *C. albicans* (34,3%), *C. parapsilosis* (24,1%), *C. tropicalis* (15,3%) e *C. glabrata* (10,2%), seguidas por *C. krusei* (1,5%), *C. pelliculosa* (1,5%), *C. lusitaniae* (0,7%), *C. famata* (0,7%) e *C. guilliermondii* (0,7%). Apenas 47 dos 137 isolados de *Candida* foram realizados teste de sensibilidade aos antifúngicos. Todos os isolados de *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. parapsilosis* foram suscetíveis aos quatro antifúngicos testados (fluconazol, voriconazol, anfotericina B e

anidulafungina). Entre 11 isolados de *C. glabrata*, 36% foram resistentes ao fluconazol e 64% dependente de dose susceptível. Todos eles eram suscetíveis à anidulafungina e anfotericina B. A resistência ao fluconazol foi confinada principalmente às cepas de *C. glabrata* e *C. krusei*. Este estudo demonstrou que o gênero *Candida* é um dos mais importantes causadores de infecção da corrente sanguínea nosocomial e a *C. glabrata* está emergindo como um importante patógeno relevante no Brasil (DOI *et al.*, 2016).

Artigo 2

Pinhati e colaboradores (2016), realizaram um estudo transversal de todos os pacientes adultos com idade acima de 18 anos e diagnóstico de candidemia, durante internação em UTI no Hospital de Base do Distrito Federal e Hospital Universitário da Universidade de Brasília, entre julho de 2011 e fevereiro de 2012, investigando um surto de candidemia. Durante o período do estudo, 40 episódios foram relatados em pacientes de UTI. A idade média dos pacientes era de 70 anos e 37,5% eram mulheres, já o tempo médio entre a admissão e o primeiro episódio de candidemia foi de 22 dias. A identificação inicial e os testes de sensibilidade foram realizados com o Vitek 2 – System e os isolados de *Candida* spp. resistentes ao fluconazol foram feitos testes de identificação molecular e confirmação da resistência por microdiluição em caldo. Além disso, realizaram uma análise para identificar os fatores associados à infecção por cepas de *C. parapsilosis* resistente ao fluconazol (FRCP). A incidência de candidemia foi de 6 casos por 1.000 pacientes internados, incluindo 28 casos (70%) de infecção por *C. parapsilosis*, 21 dos quais (75%) eram resistentes ao fluconazol e em apenas 19% dos casos de candidemia FRCP o fluconazol foi usado anteriormente. Todas as nove cepas de *C. albicans*, duas de *C. glabrata* e uma de *C. tropicalis* foram consideradas suscetíveis ao fluconazol e todas as 40 cepas de *Candida* spp. foram suscetíveis à anfotericina B e anidulafungina. Os resultados do estudo indicaram que o diabetes é um fator de risco para candidemia FRCP. Durante o período do estudo, foi utilizada a anfotericina B lipossomal como o antifúngico de escolha para tratar todos os episódios de candidemia por *C. parapsilosis* baseada nas limitações das equinocandinas contra infecções por essa espécie. No geral, a mortalidade por candidemia foi de 45% e a mortalidade por episódios de infecções por FRCP foi de 42,9%. Apesar de aparentemente incomum, a resistência de *C. parapsilosis* ao fluconazol tem sido cada vez mais relatada, sendo demonstrado necessário um monitoramento para as possíveis cepas nosocomiais de FRCP (PINHATI *et al.*, 2016).

Artigo 3

Motta e colaboradores (2016), realizaram um estudo de caso controle em pacientes de pós-operatório com cardiopatias congênitas, internados em uma UTI de cardiologia pediátrica no Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba, entre janeiro de 2006 a dezembro de 2013. As análises deste estudo foram conduzidas para determinar as probabilidades preditivas para a incidência de candidemia com um risco superior a 10%. Durante o período do estudo, 30 pacientes (≤ 18 anos) foram diagnosticados com candidemia 72 horas ou mais após sua admissão e comparados com outros 75 pacientes controles (aqueles tratados empiricamente com anfotericina B ou equinocandinas, como terapia para suspeita de candidemia), onde o tempo médio de internação na UTI dos casos foi de 55 dias, enquanto nos controles foi de 52 dias e o número médio de dias até o início da candidemia foi de 33 dias. Os pacientes foram classificados de acordo com o escore de Ajuste de Risco para Cirurgia Cardíaca Congênita (RACHS -1), sobretudo com riscos para candidemia. Os pacientes com apenas pontuação RACHS - 1 ≥ 3 tiveram 11% de risco de desenvolver candidemia. Já os com pontuação combinada RACHS -1 ≥ 3 , trombocitopenia e uso de terapia de supressão ácida tiveram um risco de 58% de desenvolver candidemia. As espécies mais comumente isoladas foram *C. albicans* (34% dos isolados), seguida por *C. parapsilosis* (27%). Outras espécies representaram 38% dos isolados, entre elas a *C. tropicalis* 10%, *C. famata* 10%, *C. lusitaniae* 3%, *C. glabrata* 3% e *C. haemulonii* 3% e duas amostras de *Candida* não foram identificadas, representando 6%. Os fatores de risco associados à candidemia incluíram a (RACHS-1), uso de terapia de supressão de ácido e trombocitopenia. O diagnóstico de candidemia foi feito apenas a partir de uma hemocultura positiva e a taxa de mortalidade para esses casos foi de 50%, onde os controles representaram 51%. Este estudo identificou que o aumento da mortalidade em pacientes pediátricos está associado a sepse e choque séptico, insuficiência renal aguda e riscos como ventilação mecânica e diálise (MOTTA *et al.*, 2016).

Artigo 4

Peron e colaboradores (2016), realizaram um estudo no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, no período de 2006 a 2010. O estudo foi destinado a realizar uma vigilância a susceptibilidade antifúngica da *C. albicans* em infecções de corrente sanguínea e para caracterizar a resistência ao fluconazol, através do sequenciamento do gene *ERG11*, pois diferentes antifúngicos foram utilizados como terapia e pacientes imunocomprometidos receberam profilaxia com fluconazol na instituição. A pesquisa incluiu 147 episódios de

candidemia ocasionados por *C. albicans* e isolados resistentes ao fluconazol, um da cavidade oral e um da cavidade esofágica de dois pacientes diferentes previamente tratados com fluconazol oral. Verificaram a frequência e distribuição das espécies de *Candida* em isolados de sangue em diferentes especialidades médicas. *C. albicans* causou 44% dos episódios totais, seguidos por *C. tropicalis* (21,7%) *C. parapsilosis* (14,4%), *C. glabrata* (11,22%) e *C. krusei* (3,5%) e apenas isolados de *C. albicans* foram avaliados neste estudo. As hemoculturas foram realizadas por sistemas automatizados BacT/ALERT 3D FA. Todos os isolados de *C. albicans* foram identificadas de acordo com sua macromorfologia em ágar Sabouraud dextrose, morfologia microscópica em ágar-fubá-Tween 80, teste de tubo germinativo e sistema automatizado Vitek 2. Os testes de susceptibilidade antifúngica foram realizados usando o ensaio de microdiluição em caldo, onde todos os isolados de *C. albicans* foram sensíveis a todos os medicamentos testados, entre eles a anfotericina B, 5-flucitosina, fluconazol, itraconazol, voriconazol e caspofungina. O período de tratamento antifúngico mais longo observado entre a primeira e o último isolamento para esses pacientes foi de no máximo dois meses. As mutações foram examinadas no gene *ERG11* de dois isolados resistentes ao fluconazol, evidenciando seis substituições de aminoácidos. Apesar do grande consumo de antifúngicos na terapia e profilaxia, isolados resistentes ao fluconazol não foram diagnosticados (PERON *et al.*, 2016).

Artigo 5

Alencar e colaboradores (2017), realizaram um estudo no hospital universitário de atendimento terciário localizado em Campo Grande, Mato Grosso do Sul, de 2010 a 2012 para avaliar as características clínicas de pacientes com candidemia causada por espécies do complexo *C. parapsilosis* e determinar os perfis de susceptibilidade antifúngica desses agentes. Os isolados foram detectados em hemocultura por sistema automatizado Bact/Alert, identificados com Vitek 2 Compact e a diferenciação das espécies foi realizada por PCR-RFLP. Durante o período do estudo, 32 pacientes foram diagnosticados com candidemia, causadas predominantemente por espécies de *Candida* não-*albicans* (65,5%). O complexo *C. parapsilosis* obteve sete dos 32 casos confirmados (21,9%), sendo cinco isolados de *C. parapsilosis sensu stricto* e dois de *C. orthopsilosis*. Todas os isolados foram sensíveis aos antifúngicos testados, entre eles a anfotericina B, fluconazol, itraconazol e voriconazol, exceto um isolado de *C. parapsilosis* resistente ao fluconazol. Como fatores de risco associados estão a hemodiálise, uso prévio de vancomicina, cirurgia recente, uso de cateter e diabetes. Dois pacientes eram pediátricos com idades de menos de um ano e quatro anos e estavam em uso de cateter. Os outros cinco adultos

eram pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise com cateter de duplo lúmen, com idade de 33, 48, 59, 69 e 72 anos. Dos sete pacientes com candidemia, seis receberam como tratamento prévio o fluconazol e o único não tratado desenvolveu candidemia transitória. Um único paciente evoluiu para morte, onde o uso extensivo de fluconazol foi associado ao surgimento de isolados resistentes. Por fim, identificaram que a susceptibilidade antifúngica *in vitro* foi compatível com o desfecho clínico (ALENCAR *et al.*, 2017).

Artigo 6

Camplesi Junior e colaboradores (2017), avaliaram a prevalência de infecções fúngicas invasivas entre 117 pacientes com neoplasia hematológica no Hospital Araújo Jorge/Associação de Combate ao Câncer em Goiás, Goiânia, entre dezembro de 2009 a julho de 2011. A idade média dos pacientes era de 35,7 anos. Destes, 52,1% eram do sexo masculino e 24,7% tinham leucemia mieloide aguda (LMA). As infecções fúngicas invasivas foram identificados como comprovados em 12 pacientes, através do crescimento de *Aspergillus* spp., *Candida* spp., *Fusarium* spp. e *A. kiliense*. Puderam identificar durante análises, seis casos de candidíase e três deles foram fatais, um alto índice quando comparado a taxa de mortalidade geral que foi de 6%. As espécies de *Candida* observadas, foram *C. albicans*, responsável pela maioria (três casos) das infecções invasivas de levedura, seguido por *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*. As hemoculturas foram realizadas, usando um meio de infusão bifásica de cérebro-coração, as culturas foram examinadas e subcultivadas em ágar Sabouraud dextrose, onde os isolados foram identificados em ágar-fubá-Tween 80 e por métodos bioquímicos, como API 32C AUX. Os testes de susceptibilidade foram feitos em microdiluição em caldo com quatro antifúngicos, entre eles a anfotericina B, fluconazol, itraconazol e voriconazol. E usado como profilaxia o fluconazol e itraconazol na terapia. Este estudo, identificou que cepas de *C. albicans* apresentaram resistência a todos os azóis, provavelmente por serem usados profilaticamente, permanecem sendo um problema nas malignidades hematológicas (CAMPLESI JUNIOR *et al.*, 2017).

Artigo 7

Canela (2017), realizou um estudo com 79 amostras da corrente sanguínea de *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. orthopsilosis*, obtidos de pacientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto entre junho de 2014 e novembro de 2015. A idade média dos pacientes foi de 42,7 anos, afetando mais homens (57%) do que mulheres

(43%), com exceção de *C. orthopsilosis*, para qual 66,7% dos pacientes eram mulheres. Dentre os fatores de risco analisados, estão antibioticoterapia anterior, seguida de cateterismo urinário, acesso venoso central, procedimentos cirúrgicos, nutrição parenteral e neutropenia. Além, das doenças de bases, como câncer sólido, diabetes, doenças gastrointestinais e doenças hepáticas. Os isolados de sangue foram diagnosticados, utilizando o sistema Bactec 9240, então identificadas com o sistema VITEK 2 e manualmente com base nas características bioquímicas. A identificação molecular também foi realizada usando PCR. A espécie *C. albicans* foi a causa predominante de candidemia (44%), seguida por *C. glabrata* (19%), *C. tropicalis* (19%), *C. parapsilosis* (14%) e *C. orthopsilosis* (4%). A susceptibilidade aos antifúngicos foi determinada pelo método de microdiluição em caldo e a maioria dos isolados foram susceptíveis aos antifúngicos testados, entre eles a anfotericina B, caspofungina, fluconazol e voriconazol. No geral, a taxa bruta de mortalidade foi de 52%. A espécie com maior mortalidade foi *C. glabrata* (73%), seguida por *C. albicans* (51%), *C. tropicalis* (47%), *C. parapsilosis* (36%) e *C. orthopsilosis* (33%). Foi observada uma taxa maior de infecções por *C. glabrata*, e também um aumento da incidência de candidemia (CANELA, 2017).

Artigo 8

Mattos e colaboradores (2017), realizaram um estudo que investigou a incidência de isolados de *Candida* e sua suscetibilidade antifúngica em episódios de candidemia no Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HU-MAP) e Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados (HU-FUGD), entre março de 2013 a março de 2014. Durante o estudo, um total de 221 espécies de *Candida* foram avaliadas. Destes, 164 foram isolados de pacientes internados em UH-MAP, enquanto 57 foram isolados do UH-FUGD. A incidência de candidemia em UH-MAP foi 1,40 por 1.000 internações hospitalares (11,7%) e no UH-FUGD a incidência foi de 0,58 por 1.000 admissões (8,6%). A idade média dos pacientes acometidos foi de 60 anos, a maioria dos pacientes eram mulheres, 122 (56%) e estiveram internados em UTI, 111 (50,2%). Os fatores de risco associados foram a idade extrema, internações em UTI e doenças crônicas. Dos 221 isolados de *Candida*, 78 (35,3%) eram *C. albicans* e 143 (64,7%) eram de isolados de espécies não-*albicans*. Destas, 58 (35,4%) eram *C. albicans* e 106 (64,6%) eram espécies não-*albicans* no UH-MAP e 20 (35,1%) *C. albicans* e 37 (64,9%) de espécies não-*albicans* do UH-FUGD. Mesmo sendo hospitais localizados na mesma região, apresentaram incidências diferentes quanto as espécies diagnosticadas. No UH-MAP, o principal agente foi *C. albicans*, 47 (39,5%), enquanto no UH-

FUGD, foi *C. tropicalis*, 15 (38,5%). Esse estudo demonstrou que as espécies não-*albicans* foram mais comumente isoladas nas hemoculturas. Como observado no UH-MAP, onde a *C. parapsilosis sensu stricto*, foi o principal agente causador de candidemia. Em relação a susceptibilidade aos antifúngicos, esse estudo demonstra aumento na porcentagem de isolados resistentes aos azóis, entre os antifúngicos testados estão a anfotericina B, fluconazol, itraconazol e voriconazol, analisadas juntamente a cepas padrões. Para a realização da diferenciação das espécies foi utilizada a técnica PCR. Durante período do estudo, identificaram variações na epidemiologia das espécies e surgimento de espécies não-*albicans* resistentes aos azóis (MATTOS *et al.*, 2017).

Artigo 9

Thomaz e colaboradores (2018), realizaram uma investigação de isolados clínicos de *C. parapsilosis*, analisados no Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, entre 2012 a 2016. No período do estudo, foi identificado um surto não reconhecido de um clone persistente de *C. parapsilosis* resistente a azol (*sensu stricto*) em pacientes com candidemia, internados em UTI. A idade média dos pacientes foi de 28 a 41 anos, entre os isolados clonais de *C. parapsilosis* suscetíveis a azóis (ASCP) e não suscetíveis a azóis (ANSCP), respectivamente, todos do sexo feminino. Aqueles pacientes infectados por ambos os grupos de isolados foram hospitalizados por um período prolongado antes de mostrar cultura positiva, com mediana de 46 dias. Os fatores de risco associados eram doenças de base, como diabetes, câncer, além do uso de cateteres, entre outros. Foram analisados 17 isolados previamente identificados pelo sistema Vitek®, que foram recuperados de hemoculturas, quatro de pontas de cateter venoso central e um de aspirado de medula óssea. Entre os isolados do complexo *C. parapsilosis*, 14 (82,4%) foram identificados como *C. parapsilosis sensu stricto*, dois como *C. orthopsilosis* e um como *C. metapsilosis* ambos por MALDI-TOF MS e ensaio do polimorfismo de comprimento de fragmento de limitação (RFLP), a identificação molecular das espécies foi realizada por PCR, analisando as sequências *ERG11*. Foi identificado que este gene contribui para a resistência em azóis em isolados de *C. parapsilosis* e revelou a presença de três mutações em ambos os isolados suscetíveis ou não ao fluconazol. Os testes de susceptibilidade antifúngica foram realizados usando ensaio de microdiluição em caldo, para anfotericina B, anidulafungina, micafungina, fluconazol e voriconazol. Todos os isolados foram sensíveis à anfotericina B e intermediários à anidulafungina e micafungina. Oito (57,1%) dos 14 isolados de *C. parapsilosis sensu stricto* foram ambos resistentes ao fluconazol. Houve

também testes para formação de biofilme que foram observados em todos os isolados. Além disso, os pacientes infectados por ANSCP, relacionado ao clone tendiam a ter mais comorbidades, como diabetes mellitus e doenças pulmonares crônicas e todos foram internados em UTI. Dos dez pacientes com candidemia comprovada, oito foram tratados com regime à base de equinocandina e sete (87,5%) morreram. Este estudo revelou a persistência do clone de *C. parapsilosis* não suscetível ao azol ao longo de dois anos nesta unidade, independentemente de sua capacidade de formação de biofilme (THOMAZ *et al.*, 2018).

Artigo 10

Martins e colaboradores (2018), conduziram um estudo observacional descritivo e retrospectivo no Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, que identificou o consumo global de antifúngicos em todos os pacientes internados com candidemia de 2008 a 2016. Ocorreram neste período 11.273 internações com pelo menos um antifúngico prescrito e, em 64,9% das internações, foi solicitada hemocultura, onde 3,2 % dos casos foram positivos para *Candida*. Durante o período do estudo, 115 pacientes desenvolveram candidemia, a maioria (61,7%) eram homens e a média de idade foi de 68 anos. Metade dos pacientes faleceu (51,3%) e o tempo médio de internação foi de 36 dias. Os fatores de risco associados foram admissão em UTI, ventilação mecânica, hemodiálise, neutropenia, uso de antimicrobianos, corticosteroides, quimioterápicos, nutrição parenteral, presença de cateter venoso central, entre outros. Todas as amostras positivas foram identificadas com Bactec FX, após a identificação das leveduras pela coloração de Gram, foi utilizado o ágar cromogênico para diferenciação de espécies. O perfil do teste de sensibilidade antifúngica foi realizado utilizando o método de microdiluição em caldo e os fármacos analisados foram fluconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, caspofungina, micafungina, anidulafungina, anfotericina B lipossomal e anfotericina B desoxicolato. Por meio das métricas Dose Diária Definida (DDD) e dias de terapia (DOT), observaram que, ao longo do tempo, houve aumento no consumo de anfotericina B lipossomal, micafungina e voriconazol e redução significativa no consumo de caspofungina e fluconazol intravenoso. A duração do tratamento com antifúngicos variou de um dia a 149 dias com uma mediana de 14 dias. A espécie mais prevalente foi *C. albicans* (36,5%), seguido por *C. parapsilosis* (22,6%), *C. glabrata* (21,7%), *C. tropicalis* (11,3%), *C. krusei* (4,3%) e *C. guilliermondii* (1,7%). A terapia empírica foi iniciada 24 horas após hemocultura em 44,3% dos casos, e em 81,7% dos casos, o antifúngico foi considerado adequado com base em testes de susceptibilidade antifúngica. A primeira escolha para terapia, em geral, foi fluconazol

(44,4%), caspofungina (22,2%) ou micafungina (22,2%), e o antifúngico mais comumente utilizado após a troca foi a micafungina (17,4 %), seguido por anfotericina B lipossomal (13%) e a classe de antifúngicos mais usada foram as equinocandinas (62,6%). Esse estudo reforça a importância do monitoramento do consumo de antifúngicos (MARTINS *et al.*, 2018).

Artigo 11

Monfredini e colaboradores (2018), selecionaram duas coortes de pacientes com candidemia que foram incluídos em um estudo multicêntrico conduzido para avaliar a epidemiologia da candidemia e a persistência da infecção em nove centros médicos no Brasil. A idade média dos pacientes foi de 60 anos e os fatores de risco associados foram uso de corticoterapia, cirurgia recente e ventilação mecânica. Um total de 55 isolados de *Candida* foram divididos em grupo I, que incluiu sete pacientes adultos com candidemia persistente (37 isolados) e grupo II, que incluiu 18 pacientes (18 isolados) exibindo episódios únicos de candidemia. Os isolados foram identificados por meio do sequenciamento da região do espaçador transcrito interno (ITS) do DNA ribossomal. Foi realizada durante estudo a susceptibilidade antifúngica, por meio de microdiluição em caldo, dos antifúngicos fluconazol, voriconazol, anidulafungina e anfotericina B, onde todos os isolados foram considerados susceptíveis aos antifúngicos testados. Em relação a terapia adotada, o fluconazol foi o tratamento inicial para 100% dos pacientes do grupo persistente e 83% dos pacientes controle. Os testes moleculares confirmaram a identificação de isolados de *Candida albicans* (92% grupo I e 94% grupo II) e *Candida dubliniensis* (8% grupo I e 6% grupo II). Este estudo demonstrou que, mesmo com terapia adequada, pacientes infectados com espécies que produzem biofilmes tem mais dificuldade em curar a candidemia (MONFREDINI *et al.*, 2018).

Artigo 12

Santana e colaboradores (2018), relataram o primeiro caso fatal de candidemia neonatal persistente por *C. parapsilosis*, após cirurgia de correção de onfalocele, sob tratamento antifúngico em um hospital do sul do Brasil, onde aos 27 dias de vida paciente foi admitido na UTI neonatal. O histórico mostra que foi utilizado antibioticoterapia como profilaxia pós-cirúrgica. Apesar disso, na primeira hemocultura quando o neonato tinha 11 dias de vida, obteve resultado positiva para *Staphylococcus aureus*. Desde o nascimento a criança passou por várias intervenções cirúrgicas e ficou exposta a múltiplos fatores de risco, como o uso prolongado de múltiplos antibióticos de amplo espectro, cateter venoso central, ventilação mecânica por mais

de sete dias; sondas, hospitalização prolongada (103 dias) em dois hospitais, uso de bloqueador H2, cateterismo vesical e cirurgia gastrointestinal. Além da imunodeficiência relacionada à própria doença de base, que favorecem o aumento do risco de infecção fúngica. Diante disso, foi iniciado tratamento antifúngico empírico com anfotericina B desoxicolato. As hemoculturas comprovaram sepse fúngica por *C. parapsilosis*, havendo persistência da sepse e o cateter venoso central foi trocado. No dia 23, o fluconazol foi introduzido como dose de ataque e para manutenção. Posteriormente, foi adicionada micafungina por 21 dias. No período de internação em UTI, paciente teve melhora do caso, com hemocultura negativa, porém em seguida as hemoculturas continuaram a mostrar a persistência de *C. parapsilosis*. No dia 74 teve piora, retornando a UTI e vindo a óbito no dia 76, com 103 dias de vida, faleceu por embolia séptica. Um total de 16 cepas de leveduras identificadas como *C. parapsilosis* (14 do sangue, uma do cateter venoso central e uma da urina) foram avaliadas pela técnica MALDI-TOF-MS e todos os isolados foram confirmados como *C. parapsilosis sensu stricto*. Os testes de sensibilidade antifúngica para fluconazol, voriconazol, anfotericina B desoxicolato e micafungina foram realizados e todos os isolados foram sensíveis. Este estudo sugere que a falta de protocolos padronizados, potencializa um aumento considerável das taxas de mortalidade observadas na candidemia em pacientes neonatos, conjunto ao uso de terapias antifúngicas não adequadas (SANTANA, *et al.*, 2018).

Artigo 13

Braga e colaboradores (2018), realizaram um estudo retrospectivo no Hospital Universitário da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, buscando avaliar as mudanças na epidemiologia da candidemia em todos os episódios diagnosticados no hospital entre 1996 a 2016. Dividiram o período de estudo em: período 1 (1996 a 2002), período 2 (2003 a 2009) e período 3 (2010 a 2016). Os fatores de risco associados foram pacientes transplantados, em hemodiálise, nutrição parenteral, ventilação mecânica, neutropenia, recebimento de corticosteroides, bloqueadores H2, antibióticos ou antifúngicos recentes e etc. Durante o estudo, observaram 331 episódios de candidemia, a idade média dos pacientes era de 56 anos e 52,7% eram do sexo masculino. A incidência geral de candidemia foi de 1,30 episódios por 1000 admissões e a incidência em UTI não alteraram nos três períodos do estudo. A espécie mais frequente isolada foi a *C. albicans* (124 episódios, 37,5%), seguido por *C. tropicalis* (93 episódios, 28,1%), *C. parapsilosis* (61 episódios, 18,4%) e *C. glabrata* (23 episódios, 6,9%). Os 30 episódios restantes foram causados por outras espécies de *Candida*. A distribuição

das espécies não mudou ao longo do estudo, com *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. parapsilosis* sendo responsáveis por mais de 80% dos casos de candidemia. As hemoculturas foram realizadas por sistema automatizado BACTEC e Bact/Alert, os isolados foram identificados de acordo com a sua morfologia microscópica em ágar-fubá-Tween 80 e por testes bioquímicos usando sistema ID 32C ou Vitek 2. O tratamento foi administrado em 243 episódios (78,1%) e para aqueles pacientes que não receberam terapia, foi identificado que as hemoculturas se tornaram positivas após óbito. Houve redução do uso de anfotericina B desoxicolato e aumento do uso de equinocandinas como terapia primária. A mortalidade foi elevada e não se alterou significativamente nos três períodos de estudo, com taxas de 59,5%, 57,4% e 60,8% nos períodos 1, 2 e 3, respectivamente. O estudo demonstra que a alta taxa de mortalidade se dá pela mediana da idade dos pacientes, pois não há admissão de menores de 12 anos neste hospital. Contudo, a incidência e epidemiologia das espécies não alterou comparados a outros estudos realizados no Brasil, durante 20 anos (BRAGA *et al.*, 2018).

Artigo 14

Nucci e colaboradores (2018), realizaram um estudo retrospectivo de coorte de todos os episódios de candidemia diagnosticados em um hospital terciário do Rio de Janeiro, entre 1996 a 2013. Avaliando o efeito do tempo para a remoção precoce de cateter venoso central, na mortalidade em 30 dias de 285 pacientes, com uma incidência de 1,27 episódios por 1.000 admissões. Os fatores de risco associadas foram as comorbidades (câncer, diabetes, insuficiência renal, entre outras), cirurgia recente, recebimento de corticoides e nutrição parenteral, neutropenia, diálise e mucosite. A idade média foi de 56 anos, 153 pacientes (53,7%) eram do sexo masculino e o diagnóstico se baseou em hemoculturas positivas. As espécies consistiam predominantemente em *C. albicans* (106 casos, 37,2%), *C. tropicalis* (76, 26,7%), *C. parapsilosis* (55, 19,3%) e *C. glabrata* (20, 7,0%). Os 28 episódios restantes foram causados por outras espécies de *Candida*. Identificaram que infecções por *C. parapsilosis* está associada a melhores resultados protetores. A terapia antifúngica foi administrada em 212 (74,4%) pacientes, sendo que 73 pacientes não receberam terapia antifúngica, destes 63 faleceram antes do diagnóstico (86,3%). O fluconazol foi o agente mais utilizado, seguido por anfotericina B desoxicolato, equinocandinas e voriconazol, outros 22 episódios foram tratados como parte de um estudo duplo-cego randomizado. Entre os 212 pacientes com cateter venoso central, 148 tiveram de ser removido (69,8%), seja precocemente (88 pacientes, 41,5%) ou tardiamente (60 pacientes, 28,3%). O tempo médio para a remoção do cateter venoso central

foi de um dia (intervalo de 1-28) por seis dias (intervalo de 3-28) para aqueles com remoção tardia. A taxa de mortalidade em 30 dias foi de 57,9% e maior entre os pacientes cujo cateter foi mantido (93,8%) em comparação com os grupos de remoção precoce e tardia (55,7% e 40,0%, respectivamente). Este estudo demonstrou que a remoção do cateter venoso central, mesmo retirado precocemente, não é um fator determinante no desfecho da candidemia e depende da estratégia de análise de cada caso (NUCCI *et al.*,2016).

Artigo 15

Silva e colaboradores (2019), realizaram um estudo retrospectivo com abordagem prospectiva observacional, no período de janeiro de 2015 a julho de 2016 em um hospital público terciário do Nordeste do Brasil. Foram incluídos no estudo pacientes adultos criticamente enfermos maiores de 18 anos admitidos em UTI com sintomas e sinais de infecção, diagnosticados com candidemia. Entre os fatores de risco analisados foram a presença de cateter venoso central, ventilação mecânica, uso prévio de antibióticos de amplo espectro, nutrição parenteral, cateter vesical, corticoterapia, cirurgia anterior, hemodiálise, idades de risco (menor que um ano ou maior que 65 anos), internação prolongada, doença hematológica ou oncológica, diabetes mellitus, presença e duração de neutropenia, quimioterapia ou radioterapia e imunossupressão. Durante o período do estudo 4.129 hemoculturas foram realizadas, sendo 67 (1,6%) positivas para *Candida* e apenas 60 foram avaliadas, a incidência cumulativa de casos de candidemia foi de 42,59 para 1.000 internações em UTI. Desses pacientes, 32 (53,3%) eram do sexo masculino e 28 (46,7%) do feminino, sendo que 52 (86,6%) deles ficaram internados por um longo período, com tempo médio de internação de 31,7 dias. Entre os isoladas, as espécies não-*albicans* estiveram presentes em 36 (60%) casos e *C. albicans* em 23 (38,4%). Destes, 48 pacientes (80%) vieram a óbito. Aqueles pacientes que tiveram risco moderado ou grave de desenvolver candidemia receberam terapia antifúngica e quase todos os pacientes estavam em tratamento antibiótico de amplo espectro. Destes, 29 (48,3%) receberam tratamento antifúngico, que incluíram o fluconazol, seguido pela micafungina e anfotericina B; além de corticoterapia. Esta análise identificou que o uso de cateter de demora a uma maior taxa de mortalidade, pois aumentam os riscos de desenvolvimentos de biofilmes, tornando o paciente mais vulnerável (SILVA *et al.*, 2019).

Artigo 16

Medeiros e colaboradores (2019), realizaram um estudo de coorte, observacional, retrospectivo e unicêntrico no Hospital Onofre Lopes, Natal. Foram incluídos todos os pacientes que desenvolveram candidemia, de janeiro de 2011 a dezembro de 2016. Um total de 68 episódios de candidemia, encontrando uma incidência média de 2,23 episódios por 1000 internações e uma taxa de mortalidade em 30 dias de 55,9%. Destes pacientes, 41 eram do sexo feminino (60,3%), com média de idade de 56 anos, o tempo médio de internação foi de 63,9 dias e tempo médio entre a admissão e o desenvolvimento de candidemia de 35,6 dias. Os principais fatores de risco predisponentes encontrados foram o uso prévio de antibacterianos, a presença de cateter venoso central, corticoterapia e cirurgia, além de doenças de base, como doença cardiovascular, diabetes mellitus e insuficiência renal. As espécies mais prevalentes foram *C. albicans* (35,3%), *C. tropicalis* (27,4%), *C. parapsilosis* (21,6%) e *C. glabrata* (11,8%). Maiores taxas de mortalidade foram observadas em casos de candidemia devido a *C. albicans* (61,1%) e *C. glabrata* (100%). Todos os isolados foram processados usando o sistema Bact/Alert, as culturas positivas foram inoculadas na superfície de ágar sangue de ovelha e o crescimento foi confirmado por coloração de Gram e a identificação inicial realizada com o sistema Vitek 2 Compact YST, onde a identificação precisa foi realizada por técnica MALDI-TOF, quando necessário. A susceptibilidade antifúngica foi analisada em microdiluição em caldo aos antifúngicos, anfotericina B, fluconazol, itraconazol e micafungina, onde todos os isolados testados eram suscetíveis à anfotericina B, micafungina ou itraconazol e baixo índice de resistência ao fluconazol. O tratamento antifúngico foi instituído em 61,2% dos pacientes e o agente antifúngico mais usado foi o fluconazol, sozinho ou em combinação, principalmente com anfotericina B, já as equinocandinas foram utilizadas apenas em quatro pacientes. Identificaram neste estudo que o tratamento antifúngico não influenciou o resultado da candidemia e 34,6% (9/26) dos pacientes que não foram tratados e sobreviveram, demonstrou que a idade avançada, sepse grave e hipotensão foram associados a um pior prognóstico. Seus resultados podem auxiliar em adoção de estratégias para aqueles pacientes com maior risco e pior prognóstico de candidemia (MEDEIROS *et al.*, 2019).

Artigo 17

Melo e colaboradores (2019), avaliaram um total de 70 isolados obtidas em hemoculturas de pacientes com candidemia atendidos no Hospital Universitário Onofre Lopes e no Hospital Dr. Luiz Antônio, em Natal, de março de 2011 a março de 2015. Analisando alguns dos principais fatores de virulência. As hemoculturas positivas foram obtidas pelo sistema

automatizado BacTec, as amostras foram subcultivadas em ágar Sabouraud dextrose e as colônias foram transferidas para ágar cromogênico para identificação presuntiva. As leveduras foram identificadas por tubo germinativo e análise micromorfológica em ágar-fubá-Tween 80 e a confirmação da espécie foi realizada pelo sistema Vitek e posteriormente por MALDI-TOF. A espécie predominante nos isolados foi *C. albicans* (24 cepas, 34,3%), enquanto 46 isolados (65,7%) corresponderam a espécies não-*albicans*, como *C. tropicalis* (18 cepas; 25,7%), complexo de espécies *C. parapsilosis* (18 cepas; 25,7%), *C. glabrata* (7setecepas; 10%), *C. lusitaniae* (uma cepa; 1,4%), *C. krusei* (uma cepa; 1,4%) e *C. ciferrii* (uma cepa; 1,4 %). Os 18 isolados do complexo de espécies *C. parapsilosis* foram identificados por PCR, observaram que a maioria dos eram *C. parapsilosis stricto sensu* (oito; 44,44%), seguido de *C. orthopsilosis* (sete; 38,9%), apenas três isolados (16. 66%) pertenciam a *C. metapsilosis*. Em relação aos fatores de virulência, todas as cepas foram capazes de aderir às células epiteliais bucais humanas, a maioria dos isolados de *C. albicans* foram mais aderentes que as espécies não-*albicans*. Todos os isolados apresentaram moderada capacidade de produção de biofilme, exceto a *C. glabrata* com baixa capacidade e *C. tropicalis* apresentou alta produção de biofilme. Todas as cepas foram capazes de produzir beta hemólise. A fosfolipase foi produzida por 82,85% dos isolados e a proteinase por 77,15% dos isolados. Este estudo mostrou que a prevalência das espécies não-*albicans* vem aumentando e descreveram o primeiro possível relato de candidemia por *C. ciferrii* na América do Sul (MELO, *et al.*, 2019).

Artigo 18

Riche e colaboradores (2020), analisaram 11 casos de candidemia, após COVID-19 em dois hospitais terciários localizados em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, entre março a agosto de 2020. Destes pacientes, sete eram do sexo masculino (63,6%), com mediana de idade de 59 anos. Como fatores de riscos associados, quatro pacientes tinham diabetes, um era HIV positivo e dez pacientes (90,9%) tinham cateter venoso central instalado. Entretanto, todos eram pacientes não cirúrgicos com exposição limitada a antibióticos. O COVID-19 foi diagnosticado através de PCR em tempo real e a candidemia foi confirmada em hemocultura. As leveduras foram identificadas por espécies pelo *Phoenix Automated Microbiology System* ou Vitek-2 System. A incidência de candidemia foi de 1,43 (hospital 1) e 1,15 (hospital 2) em pacientes que não tinham COVID-19, ambas por 1000 pacientes-dia. Em comparação, a incidência de candidemia em pacientes com COVID-19 foi de 11,83 (hospital 1) e 10,23 (hospital 2) por 1000 pacientes-dia, todos os casos ocorreram após o uso de altas doses de corticoides. A espécie mais

isolada foi a *C. albicans* (oito casos), seguida por *C. glabrata* (dois casos) e *C. tropicalis* (um caso). Como terapia foram utilizados os antifúngicos anidulafungina, anfotericina B desoxicolato, fluconazol e voriconazol. Os casos de candidemia ocorreram em UTI em oito pacientes (72,7%) e a mediana de internação em UTI foi de 8,7 dias. A mortalidade geral de candidemia após o uso de esteroides em pacientes com COVID-19 foi de 72,7%, presentes em oito casos, onde 17,7% ocorreram no hospital 1 e 22,0% no hospital 2. Este estudo comprova que durante pandemia houve aumento acentuado em 10 vezes na frequência de candidemia em pacientes com COVID-19 gravemente enfermos em uso de altas doses de corticosteroides (RICHE *et al.*, 2020).

Artigo 19

Esteves e colaboradores (2020), realizaram um estudo prospectivo e multicêntrico em três hospitais brasileiros, sendo dois de São Paulo (Hospital São Paulo - Hospital do Rim e Hipertensão) e um do Rio de Janeiro (Hospital Universitário Clementino Fraga Filho), entre junho de 2010 e fevereiro de 2015. Avaliando o desempenho de (1-3) - β -D-glucana (BDG) no diagnóstico de candidemia e sua capacidade de prever falha terapêutica. Durante o período do estudo, um total de 71 episódios de candidemia foram analisados. A idade média dos pacientes foi de 56 anos e 62% eram do sexo masculino, com mortalidade em 30 dias de 28,2%. Como fatores de risco associados estavam as comorbidades, entre elas doença cardiovascular, insuficiência renal aguda e crônica, diabetes mellitus, tumor sólido e malignidade hematológica, seguidas de neutropenia, uso de antibióticos, cateter venoso central e cirurgia recente. A maioria dos pacientes estavam internados em UTI e a duração média de internação antes da candidemia foi de até 151 dias. A espécie mais comumente isolada foi a *C. albicans* (36), seguida de *C. parapsilosis* (15), *C. tropicalis* (oito), *C. glabrata* (seis), *C. krusei* (três), *C. norvegensis*, *C. guilliermondii* e mistas (com um caso cada). A detecção de BDG foi realizada um dia após início do tratamento, usando o ensaio *Fungitell* e foram comparadas a 110 amostras de sangue controle que foram positivos em 51 pacientes (71,8%). A sensibilidade e especificidade do BDG para o diagnóstico de candidemia foram as seguintes: 71,8% pacientes e 98,2% amostras controle. Os antifúngicos utilizados como terapia foram fluconazol, anfotericina B desoxicolato e equinocandinas. Após 14 dias com candidemia, 19 pacientes foram classificados com falha terapêutica pelos seguintes motivos: morte, culturas ainda positivas após tratamento, coriorretinite, endocardite, abscesso abdominal e um valor alto de BDG durante candidemia. As taxas de mortalidade em 14 e 30 dias documentadas foram de

14,1% e 29,6%, respectivamente. Neste estudo, os autores demonstraram que o nível sérico basal de BDG é útil para prever falha terapêutica em pacientes com candidemia (ESTEVEZ *et al.*, 2020).

Artigo 20

Menezes e colaboradores (2020), realizaram um estudo em um hospital de alta complexidade, localizado na região do Triângulo Mineiro, Minas Gerais, entre março de 2016 a maio de 2017. Avaliaram possíveis reservatórios de *C. parapsilosis sensu stricto* em uma UTI neonatal podendo causar candidemia e a susceptibilidade a antifúngicos. Foram identificados 17 isolados de *C. parapsilosis sensu stricto* dos quais sete (41,1%) eram de UTI neonatal, um (5,9%) da mãe do recém-nascido e nove (53%) amostras de seis recém-nascidos. Entre os fatores de riscos associados estavam o uso de cateter venoso central, ventilação mecânica, nutrição parenteral, uso de antibioticoterapia e cirurgia recente. O isolamento das amostras foi realizado por BACT/Alert, a identificação pelos sistemas Vitek e a diferenciação entre *C. parapsilosis sensu stricto*, *C. metapsilosis* e *C. orthopsilosis* foi realizada por PCR-RFLP. A avaliação da susceptibilidade aos antifúngicos fluconazol, anfotericina B e micafungina foi feita pelo método de microdiluição em caldo e todos os isolados foram sensíveis à anfotericina B e micafungina; e um isolado foi resistente ao fluconazol. O tempo médio de internação dos neonatos com *C. parapsilosis sensu stricto* foi de 42 dia e essa espécie foi responsável por 46,1% dos casos de candidemia. Este estudo demonstrou que a contaminação ambiental é um importante reservatório de espécies potencialmente patogênicos, além da resistência ao fluconazol. Outro ponto a ser ressaltado é a similaridade fenotípica que faz com que essa espécie permaneça em ambiente hospitalar e se dissemine (MENEZES *et al.*, 2020).

Artigo 21

Souza e colaboradores (2020), realizaram um estudo de coorte multicêntrico prospectivo em quatro centros hematológicos brasileiros entre agosto de 2015 a julho de 2016. Relataram neste período a epidemiologia da infecção fúngica invasiva em pacientes hematológicos tratados, nos quais a galactomanana é usada na rotina. Durante um ano de estudo, 192 pacientes foram incluídos, sendo 122 receptores de transplante de células hematopoiéticas (HCT), 46 pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA) e 24 com leucemia linfóide aguda (LLA). A idade média dos pacientes foi de 34 anos e 106 eram do sexo masculino. Os fatores de riscos associados eram a doença de base, como LLA, LMA, HCT, mieloma múltiplo e anemia aplásica; e

neutropenia. No geral, 25 pacientes desenvolveram infecções invasivas fúngicas, entre elas a aspergilose invasiva foi a mais frequente (14 casos), seguida pela candidemia (seis casos) e fusariose (três casos). Um caso de candidemia foi diagnosticado em paciente com LLA. Os diagnósticos foram realizados por tomografia computadorizada, testagem de galactomanana e hemoculturas. Foi realizada profilaxia antifúngica em 147 pacientes (76,6%), sendo o fluconazol o agente mais frequente. A terapia antifúngica não profilática foi utilizada em 48 dos 178 pacientes que desenvolveram neutropenia febril e empíricos em 23. O voriconazol foi o agente administrado com maior frequência, seguido da anfotericina B e do fluconazol. A incidência de candidíase invasiva foi de 3,4% em pacientes recebendo profilaxia e 2,2% naqueles sem profilaxia. Este estudo comprovou que houve um aumento das infecções fúngicas invasivas por candidemia em pacientes com LLA, LMA e HCT, com a limitação de que a galactomanana não foi utilizada como triagem em metade do período do estudo, podendo haver alguma interferência nos resultados obtidos (SOUZA *et al.*, 2020).

Artigo 22

Alves e colaboradores (2020), realizaram um estudo retrospectivo no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, em Minas Gerais. Foram incluídos no estudo, 335 pacientes com hemocultura positiva para *Candida* spp., obtida após 48 horas de internação, entre 2009 e 2016. A idade dos pacientes variou de um dia a 96 anos, a incidência de candidemia foi de 1,36 infecções por 1000 admissões e a taxa bruta de mortalidade foi de 54,6%, sendo maior para aqueles pacientes expostos aos fatores de risco, como internação em unidades de clínica médica e cirúrgicas, idade maior que 60 anos, ventilação mecânica, intubação orotraqueal, hemodiálise, uso de corticosteroides e infecção por *C. parapsilosis*. Todas as amostras foram processadas pelo sistema BacT/ALERT® 3D e identificadas por métodos tradicionais, entre eles o meio cromogênico, a análise micromorfológica e coloração de Gram; todas as espécies foram confirmadas pelo sistema VITEK 2. A espécie mais prevalente foi a *C. albicans* (43,7%), seguida por *C. tropicalis* (21,3%), *C. parapsilosis sensu lato* (16,5%), complexo *C. glabrata* (8,5%) e *C. krusei* (4,0%). Outras espécies incluíram *C. lusitaniae* e *C. famata* (dois isolados cada), *C. guilliermondii* (cinco), e *C. utilis* (um), totalizando 6,53%. Destes, 17 pacientes foram infectados por mais de uma espécie. O tratamento antifúngico mais comumente utilizado foi o fluconazol e vários pacientes não receberam tratamento antifúngico em todos os casos, vieram a óbito antes ou no mesmo dia em que o resultado da hemocultura foi confirmado. A terapia antimicrobiana foi administrada em

97,6% dos pacientes. Neste estudo, o uso da nutrição parenteral foi identificado como fator protetor, além do uso de antifúngicos e o menor tempo de internação. Além do mais, identificaram um aumento nas infecções pelas espécies não-*albicans* que possuem menor susceptibilidade aos antifúngicos (ALVES *et al.*, 2020).

Artigo 23

Oliveira e colaboradores (2021), realizaram um estudo descritivo e observacional sobre casos de candidemia em pacientes internados em oito hospitais do Paraná de 2016 a 2017, relatando os agentes comuns de infecções nosocomiais da corrente sanguínea que estão associados a alta taxa de mortalidade. Durante o período do estudo, foram analisados 100 casos de candidemia que foram acompanhados por 30 dias ou até óbito. Este grupo foi composto por 70 adultos e 30 pacientes pediátricos. A idade média dos adultos foi de 46 anos e no grupo pediátrico (<18 anos), a média foi 7,5 meses de idade e metade dos pacientes encontrava-se em UTI no momento do diagnóstico. O período médio de internação antes de desenvolver candidemia foi de 24,6 dias, com até 176 dias, sendo observado uma taxa de incidência de candidemia de 2,7/1000 pacientes por dia. Os fatores de risco associados foram doença base (câncer), cirurgias recentes, ventilação mecânica, nutrição parenteral, uso de drogas vasoativas, corticosteroides e diálise. As espécies isoladas incluíram: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. metapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. haemulonii* e *C. kefyr*. A espécie mais comumente encontrada foi a *C. albicans* (49 isolados), seguida por *C. parapsilosis* (23 isolados) e *C. tropicalis* (15 isolados). Os isolados foram identificados por MALDI-TOF MS e para aqueles que exibiram resultados de identificação inconsistentes, a identificação das espécies foi realizada novamente por ITS. Os testes de susceptibilidade antifúngica para fluconazol, voriconazol, anidulafungina e anfotericina B foram realizados pelo método de microdiluição em caldo. Quanto ao manejo clínico, a anfotericina B e as equinocandinas foram os antifúngicos mais utilizados em crianças e adultos. Vale ressaltar que todos os isolados de *C. albicans*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* foram suscetíveis a todos os antifúngicos testados. Os isolados de *C. krusei*, intrinsecamente resistentes ao fluconazol, foram suscetíveis aos demais antifúngicos testados. Isolados de *C. glabrata* foram sensíveis à anidulafungina e anfotericina B, mas foram considerados sensíveis à dose-dependente ao fluconazol. A taxa de mortalidade em 30 dias foi de 48%. Este estudo, demonstrou que a retirada do cateter venoso central afetou a taxa de mortalidade dos pacientes e incluíram detalhes sobre as populações suscetíveis, agentes etiológicos e fatores prognósticos (OLIVEIRA *et al.*, 2021).

Artigo 24

Rodrigues e colaboradores (2021), realizaram um estudo em 22 hospitais públicos, incluindo 14 cidades do Estado de São Paulo, avaliando a frequência das espécies de *Candida* spp. e seus perfis de susceptibilidade aos antifúngicos. Durante o período do estudo, entre 2017 a 2018, 144 isolados foram obtidos de hemoculturas e foram identificados molecularmente como 14 espécies, entre elas: *C. parapsilosis* (32,6%), *C. albicans* (27,7%), *C. tropicalis* (14,6%), *C. glabrata* (9,7%), *C. krusei* (2,8%), *C. orthopsilosis* (2,8%), *C. haemulonii* var. *vulnera* (2,1%), *C. haemulonii* (1,4%), *C. metapsilosis* (1,4%), *C. dubliniensis* (1,4%), *C. guilliermondii* (1,4%), *C. duobushaemulonii* (0,7%), *C. kefyr* (0,7%) e *C. pelliculosa* (0,7%). Os isolados foram subcultivados em meio CHROMagar *Candida*, utilizando posteriormente métodos fenotípicos padrão, como morfologia microscópica em ágar-fubá-Tween 80 e testes para avaliação do crescimento em fermentação de carboidratos. Já a técnica PCR foi utilizada para a diferenciação das espécies *C. albicans*, *C. glabrata* e *C. parapsilosis* e MALDI-TOF para as espécies *C. haemulonii* e *C. guilliermondii*. Testes de susceptibilidade aos antifúngicos foram utilizadas em todos os isolados para fluconazol, voriconazol, caspofungina, anidulafungina, micafungina e anfotericina B. Os autores encontraram resistência ao fluconazol em *C. parapsilosis* (6,4%), *C. glabrata* (28,6%), *C. guilliermondii* (50%). Para voriconazol, foram observadas resistência *C. krusei* (25%), isolados de *C. guilliermondii* (50%) e *C. glabrata* (28,6%). Este estudo, demonstra a problemática relacionada aos complexos de *Candida* que estão emergindo com significado clínico, sugeriram uma possível mudança epidemiológica na região com um aumento de espécies resistentes ao fluconazol causando candidemia (RODRIGUES *et al.*, 2021).

Artigo 25

Barrientos e colaboradores (2021), realizaram uma análise retrospectiva de surto de candidemia em pacientes internados no Instituto de Tratamento do Câncer Infantil de São Paulo, de janeiro de 2009 a julho de 2017, com dados relevantes de candidemia em pacientes pediátricos com câncer. Um total de 34 episódios de candidemia foram diagnosticados, com uma incidência de 13,6 casos por 1000 admissões hospitalares. Os fatores de risco associados foram terapia antimicrobiana anterior, cirurgia abdominal, mucosite, uso de corticosteroides e nutrição parenteral total, neutropenia e cateter venoso central. As hemoculturas foram analisadas em sistema Bactec, as culturas positivas foram semeadas em ágar sague de ovelha e os isolados foram identificadas por Vitek MS e MALDI-TOF; a técnica de PCR foi utilizada para

genotipagem de isolados de *C. parapsilosis*. O teste de sensibilidade a antifúngicos foi realizado usando o método de microdiluição em caldo e os antifúngicos testados foram anfotericina B, fluconazol e micafungina, mostrando que todos os isolados de *C. parapsilosis* foram sensíveis à micafungina, anfotericina B e fluconazol. Um isolado de *C. tropicalis* foi suscetível dependente da dose de fluconazol. Entre os 13 pacientes que desenvolveram candidemia disruptiva sob profilaxia com micafungina, dez (76%) tiveram hemoculturas positivas para *C. parapsilosis*, dois para *C. krusei* (15%) e um para *C. rugosa* (8%). Entre os seis pacientes que tiveram uma infecção disruptiva sob profilaxia antifúngica azólica, dois foram infectados por *C. parapsilosis* (33%), e casos isolados de *C. guilliermondii*, *C. pelliculosa*, *C. albicans* e *C. tropicalis* também foram detectadas. Todos os pacientes apresentaram neutropenia e estavam em tratamento profilático com antifúngicos, principalmente a micafungina (68%). A maioria dos pacientes foi tratado com formulações de anfotericina B e a mortalidade em 30 dias foi de 21%. A espécie mais comum isolada foi a *C. parapsilosis* (63%). Este estudo, identificou uma taxa de mortalidade menor em pacientes pediátricos com câncer comparados a adultos de outros estudos (BARRIENTOS *et al.*, 2021).

Artigo 26

Almeida e colaboradores (2021), realizaram uma investigação sobre um surto de infecção por *C. auris* que ocorreu em um hospital de Salvador, Bahia, entre dezembro de 2020 a fevereiro de 2021. Em 02 de dezembro de 2020 o primeiro caso de infecção por *C. auris* ocorreu nesse hospital e investigações foram abertas, já que essa espécie de *Candida* é multirresistente aos antifúngicos utilizados na rotina. Todos os pacientes foram internados em UTI para COVID-19, durante esse período de pandemia. Foram realizadas hemoculturas para aqueles pacientes com suspeita de candidemia em BacT/ALERT, aqueles positivos foram inoculados em ágar sangue de ovelha e após em ágar cromogênio, onde as colônias crescidas foram analisadas por Vitek 2 e a caracterização da espécie por MALDI-TOF e ITS. Foram realizados testes de susceptibilidade antifúngica para os fármacos: fluconazol, voriconazol, anfotericina B e anidulfungina e todos possuíam baixa resistência aos antifúngicos testados. Três pacientes desenvolveram infecção de corrente sanguínea por *C. auris*, sendo destes, dois pacientes do sexo feminino e um do sexo masculino, com idade média de 76 anos. Todos os pacientes vieram a óbito, porém apenas uma paciente de 88 anos faleceu devido a candidemia. As comorbidades associadas eram: diabetes mellitus, hipertensão e insuficiência renal crônica; e a terapia escolhida foi uma anidulafungina. Apesar de todas as medidas de precaução, o surto não foi

controlado nesse hospital durante o período de análise, além de ser identificado que uma baixa resistência aos antifúngicos é incomum, se fazendo necessário uma vigilância da susceptibilidade antifúngica. Contudo, os termômetros infectados contribuíram para a disseminação da espécie (ALMEIDA *et al.*, 2021).

Os casos descritos foram resumidos no quadro 1.

Quadro 1 – Resumo dos relatos de casos de candidemia em hospitais de alta complexidade no Brasil

Artigo	Autor/Ano	Nº de casos isolados	Demografia (sexo, idade média e local)	Comorbidade ou fator de risco	Diagnóstico	Tratamento	Espécie (s) isolada (s) e predominante (*)	Evolução/mortalidade
1	DOI <i>et al.</i> , 2016	137	(M) - (F) 66 56 anos Cinco regiões	Doenças malignas, gastrointestinais, neurológicas e CVC	API ID 32, Vitek 2 e MALDI-TOF	-	<i>C. albicans</i> (*), <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. pelliculosa</i> , <i>C. lusitaniae</i> , <i>C. famata</i> e <i>C. guilliermondii</i>	72,2% Óbito
2	PINHATI <i>et al.</i> , 2016	40	(M) - (F) 7 70 anos Brasília - DF	DM	Vitek 2 - System	Anfotericina B lipossomal	<i>C. parapsilosis</i> e <i>C. parapsilosis</i> FRCP	45,5% óbito geral 42,9% óbito FRCP
3	MOTTA <i>et al.</i> , 2016	30	(M) - (F) - < 18 anos Curitiba - PR	RACHS-1, terapia supressão de ácido e trombocitopenia	Hemocultura positiva	Anfotericina B e equinocandinas empiricamente	<i>C. albicans</i> (*), <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. famata</i> , <i>C. lusitaniae</i> , <i>C. glabrata</i> e <i>C. haemulonii</i>	50% óbito
4	PERON <i>et al.</i> , 2016	147	(M) - (F) - - Campinas - SP	-	BacT / ALERT 3D FA, cultura em ágar Sabouraud dextrose, ágar-fubá-Tween 80, teste de tubo germinativo e Vitek	-	<i>C. albicans</i> (*), <i>C. tropicalis</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. glabrata</i> e <i>C. krusei</i>	-
5	ALENCAR <i>et al.</i> , 2017	32 Sete por <i>C. parapsilosis</i>	(M) - (F) - 41 anos Campo Grande - MS	Hemodiálise, vancomicina, cirurgia recente, CVC e DM	Bact/Alert, Vitek e PCR-RFLP	Fluconazol	Complexo de <i>C. parapsilosis</i>	Um óbito

(continuação)

Artigo	Autor/Ano	Nº de casos isolados	Demografia (sexo, idade média e local)	Comorbidade ou fator de risco	Diagnóstico	Tratamento	Espécie (s) isolada (s) e predominante (*)	Evolução/mortalidade
6	CAMPLESI JUNIOR <i>et al.</i> , 2017	6	(M) 61 (F) 56 35,7 anos Goiania - GO	LMA	Cultura em ágar Sabouraud dextrose, ágar-fubá-Tween 80, API 32C AUX	Fluconazol e itraconazol profilático	<i>C. albicans</i> (*), <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. tropicalis</i>	1,5%
7	CANELA <i>et al.</i> , 2017	79	(M) 45 (F) 33 42,7 anos Ribeirão Preto - SP	Antibioticoterapia, cateter urinário, CVC, cirurgia, NP, neutropenia e doenças de base, como câncer e DM	BACTEC 9240, Vitek 2, PCR e testes bioquímicos	-	<i>C. albicans</i> (*), <i>C. glabrata</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. parapsilosis</i> e <i>C. orthopsilosis</i>	52% geral <i>C. glabrata</i> 73%
8	MATTOS <i>et al.</i> , 2017	221	(M) 96 (F) 122 60 anos MS	Idade extrema, internação UTI e doenças crônicas	-	-	<i>C. albicans</i> (*), <i>C. tropicalis</i> , <i>C. glabrata sensu stricto</i> , <i>C. parapsilosis sensu stricto</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. guilliermondii</i> e <i>C. orthopsilosis</i>	-
9	THOMAZ <i>et al.</i> , 2018	17	(M) - (F) 8 28 (ANSCP) e 41 (ANSCP) anos MS	DM, câncer e CVC	Vitek, MALDI-TOF, RFLP e PCR	Equinocandinas, fluconazol e anfotericina B	<i>C. parapsilosis sensu stricto</i> (*), <i>C. orthopsilosis</i> e <i>C. metapsilosis</i>	Sete óbitos (ANSCP) Dois óbitos (ASCP)

(continuação)

Artigo	Autor/Ano	Nº de casos isolados	Demografia (sexo, idade média e local)	Comorbidade ou fator de risco	Diagnóstico	Tratamento	Espécie (s) isolada (s) e predominante (*)	Evolução/mortalidade
10	MARTINS <i>et al.</i> , 2018	115	(M) 71 (F) 44 68 anos São Paulo – SP	UTI, VM, hemodiálise, neutropenia, antimicrobianos, CVC, quimioterápicos, NP, corticosteroides	BACTEC FX, Gram e ágar cromogênico,	Fluconazol, caspofungina, micafungina e anfotericina B	<i>C. albicans</i> (*), <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. krusei</i> e <i>C. guilliermondii</i>	51,3%
11	MONFREDINI <i>et al.</i> , 2018	55	(M) - (F) - 60 anos -	Corticoterapia, cirurgia recente e VM	ITS	Fluconazol	<i>C. albicans</i> (*) e <i>C. dubliniensis</i>	-
12	SANTANA <i>et al.</i> , 2018	Um caso 16 cepas	(M) - (F) - Neonato Sul	Antibioticoterapia, cirurgias, CVC, VM, bloqueador H2, sonda, hospitalização prolongada	MALDI-TOF MS	Fluconazol, micafungina, anfotericina B	<i>C. parapsilosis sensu stricto</i>	Óbito
13	BRAGA <i>et al.</i> , 2018	331	(M) 174 (F) 157 56 anos Rio de Janeiro - RJ	Transplante, hemodiálise, NP, VM, neutropenia, bloqueador H2, antibiótico e antifúngico	BACTEC, Bact/Alert, ágar-fubá-Tween 80, ID 32 C e Vitek 2	Azoles, equinocandinas e anfotericina B	<i>C. albicans</i> (*), <i>C. tropicalis</i> , <i>C. parapsilosis</i> e <i>C. glabrata</i>	59,5% I 57,4% II 60,8% III

(continuação)

Artigo	Ano	Nº de casos isolados	Demografia (sexo, idade média e local)	Comorbidade ou fator de risco	Diagnóstico	Tratamento	Espécie (s) isolada (s) e predominante (*)	Evolução/mortalidade
14	NUCCI <i>et al.</i> , 2018	285	(M) 153 (F) - 56 anos Rio de Janeiro - RJ	Comorbidades, cirurgia recente, corticoterapia, NP, diálise e mucosite	Hemocultura positiva	Fluconazol, anfotericina B, equinocandinas e voriconazol	<i>C. albicans</i> (*), <i>C. tropicalis</i> , <i>C. parapsilosis</i> e <i>C. glabrata</i>	57,9% óbito
15	SILVA <i>et al.</i> , 2019	60	(M) 32 (F) 28 - Nordeste	CVC, VM, antibioticoterapia, NP, cateter vesical, corticoterapia, cirurgia, hemodiálise, idade de risco, internação prolongada, neutropenia e comorbidades	Hemocultura positiva	Fluconazol, micafungina e anfotericina B	<i>Candida não-albicans</i> (*) e <i>C. albicans</i>	80% óbito
16	MEDEIROS <i>et al.</i> , 2019	68	(M) 27 (F) 41 56 anos Natal - RN	Antibioticoterapia, CVC, corticoterapia e doenças base	Bact/Alert, cultura ágar sangue de ovelha, Vitek 2 Compact YST e MALDI-TOF	Fluconazol, anfotericina B e equinocandinas	<i>C. albicans</i> (*), <i>C. tropicalis</i> , <i>C. parapsilosis</i> e <i>C. glabrata</i>	55,9% óbito
17	MELO <i>et al.</i> , 2019	70	(M) - (F) - - Natal - RN	-	Bactec, cultura em ágar Sabouraud dextrose, ágar cromogênico, ágar-fubá-Tween 80, Vitek e MALDI-TOF	-	<i>C. albicans</i> (*), <i>C. tropicalis</i> , complexo <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. lusitanae</i> , <i>C. krusei</i> e <i>C. cijferrii</i>	-
18	RICHE <i>et al.</i> , 2020	11	(M) 7 (F) 4 59 anos Porto Alegre - RS	DM, HIV positivo e CVC	Hemocultura positiva e Vitek 2 System	Fluconazol, voriconazol, anidulafungina e anfotericina B	<i>C. albicans</i> (*), <i>C. glabrata</i> e <i>C. tropicalis</i>	72,7% óbito

(continuação)

Artigo	Ano	Nº de casos isolados	Demografia (sexo, idade média e local)	Comorbidade ou fator de risco	Diagnóstico	Tratamento	Espécie (s) isolada (s) e predominante (*)	Evolução/mortalidade
19	ESTEVEES <i>et al.</i> , 2020	71	(M) 44 (F) 27 56 anos SP e RJ	Comorbidades, neutropenia, antibioticoterapia, CVC e cirurgia recente	Ensaio <i>Fungitell</i>	Fluconazol, equinocandinas e anfotericina B	<i>C. albicans</i> (*), <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. norvegensis</i> , <i>C. guilliermondii</i>	28,2% óbitos
20	MENEZES <i>et al.</i> , 2020	17	(M) - (F) - Neonatos MG	CVC, VM, NP, antibioticoterapia e cirurgia recente	Bactec/Alert, Vitek e PCR-RFLP	-	Complexo <i>C. parapsilosis</i>	Dois óbitos
21	SOUZA <i>et al.</i> , 2020	192	(M) 106 (F) 86 34 anos -	LLA, LMA, HCT, mieloma múltiplo, anemia aplásica e neutropenia	TC, galactomanana e hemocultura positiva	Fluconazol, voriconazol e anfotericina B	<i>Candida</i> spp.	-
22	ALVES <i>et al.</i> , 2020	335	(M) 275 (F) - - Uberlândia – MG	Idade > 60 anos, VM, intubação orotraqueal, hemodiálise, corticoterapia e infecção <i>C. parapsilosis</i>	Bactec/Alert 3D, meio cromogênico, coloração de Gram e Vitek	Fluconazol, anfotericina B, micanfugina	<i>C. albicans</i> (*), <i>C. tropicalis</i> , <i>C. parapsilosis sensu lato</i> , complexo <i>C. glabrata</i> e <i>C. krusei</i>	54,6% óbito
23	OLIVEIRA <i>et al.</i> , 2021	100 Adultos e neonatos	(M) 56 (F) 44 46 anos 7,5 meses PR	Câncer, cirurgia recente, VM, NP, drogas vasoativas, corticoterapia e diálise	MALDI-TOF MS e ITS	Fluconazol, equinocandinas e anfotericina B	<i>C. albicans</i> (*), <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. metapsilosis</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. haemulonii</i> e <i>C. kefyr</i>	48% óbito

(continuação)

Artigo	Ano	Nº de casos isolados	Demografia (sexo, idade média e local)	Comorbidade ou fator de risco	Diagnóstico	Tratamento	Espécie (s) isolada (s) e predominante (*)	Evolução/mortalidade
24	RODRIGUES <i>et al.</i> , 2021	144	(M) - (F) - - SP	-	Meio cromogênico, ágar-fubá-Tween 80, fermentação de carboidratos, PCR e MALDI-TOF	-	<i>C. parapsilosis</i> (*), <i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. orthopsilosis</i> , <i>C. haemulonii</i> var. <i>vulnera</i> , <i>C. haemulonii</i> , <i>C. metapsilosis</i> , <i>C. dubliniensis</i> , <i>C. guilliermondii</i> , <i>C. duobushaemulonii</i> , <i>C. kefyr</i> e <i>C. pelliculosa</i>	-
25	BARRIENTOS <i>et al.</i> , 2021	34	(M) - (F) - - SP	Antibioticoterapia, cirurgia abdominal, mucosite, corticoterapia, NP, neutropenia e CVC	Bactec, cultura ágar sangue de ovelha, Vitek MS e MALDI-TOF;	Micafungina, itraconazol e voriconazol,	<i>C. parapsilosis</i> (*)	21% óbito
26	ALMEIDA <i>et al.</i> , 2021	3	(M) 1 (F) 2 76 anos Salvador - Bahia	DM, insuficiência renal crônica e hipertensão	BacT/ALERT, Vitek 2, MALDI-TOF e ITS	Anidulafungina	<i>C. auris</i> (*)	33,33% óbito

Fonte: Elaborado pelo autor

Notas: ANSCP - isolados clonais de *Candida parapsilosis* suscetíveis a azóis; ASCP - isolados clonais de *Candida parapsilosis* não suscetíveis a azóis; CVC – cateter venoso central; DM – diabetes mellitus; F – sexo feminino; HCT - receptores de transplante de células hematopoiéticas; HIV – vírus da imunodeficiência humana; ITS – espaçador transcrito interno; LLA – leucemia linfóide aguda; LMA – leucemia mieloide aguda; M – sexo masculino; MALDI-TOF - espectrometria de massa por tempo de voo-ionização/dessorção a laser assistida por matriz; NP – nutrição parenteral; PCR - polymerase chain reaction; RACHS - ajuste de risco para cirurgia cardíaca congênita; RFLP - polimorfismo de comprimento de fragmento de limitação; TC – tomografia computadorizada; VP – ventilação mecânica; (-) – dados não apresentados.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da revisão dos relatos dos casos, foram encontradas inicialmente 2.561 publicações nos portais dos periódicos Capes, Scielo Brasil e PubMed com as palavras chaves utilizadas. Destas, foram selecionadas 26 publicações que apresentavam o texto na íntegra, em língua portuguesa, inglesa ou espanhol, atendendo a todos os critérios de inclusão, fornecendo dados da distribuição das espécies, métodos diagnósticos, procedimentos terapêuticos utilizados no tratamento e susceptibilidade antifúngica, relacionada aos casos de candidemia em hospitais de alta complexidade no Brasil, onde a literatura mais antiga consultada foi do ano de 2016 e a mais recente de 2021.

Em relação a distribuição geográfica, os casos de candidemia foram relatados em todas as cinco regiões do Brasil, sendo que oito artigos foram descritos em hospitais do Sudeste, sete no Centro Oeste, quatro no Nordeste e quatro no Sul, representados pela figura 2. Dois artigos não expunham a região, onde foi feito o estudo, e o trabalho realizado por Doi *et al.* (2016), correlacionou casos de candidemia em todas as regiões do país. Dentre os artigos analisados, quatro deles eram estudos multicêntricos.

Figura 2 – Representação do número de artigos encontrados por região do Brasil



Fonte: Elaborado pelo autor

Em mais da metade dos casos relatados, pacientes do sexo masculino foram os mais acometidos, presente em maior totalidade em 11 artigos (artigos 6, 7, 10, 13, 14, 15, 18, 19, 21, 22 e 23) em relação as pacientes do sexo feminino, que tiveram maior totalidade em apenas seis

estudos (artigos 1, 2, 8, 9, 16 e 26), além de outros nove artigos que não relataram o sexo dos pacientes. Dentre os 26 artigos analisados, houve relatos de casos em pacientes pediátricos com idade média de 7,5 meses (artigo 23) a pacientes adultos com idade média de 70 anos (artigo 2), uma faixa etária ampla, sendo que a idade entre 56-60 anos foi a média mais descrita entre os casos.

A candidemia como uma infecção de corrente sanguínea nosocomial, continua sendo um problema significativo para a saúde pública no país. No Brasil, as taxas de incidência de candidemia variam de 0,58 (artigo 8) até um total cumulativo de 42,59 (artigo 15) por 1.000 admissões hospitalares. Apesar dos avanços encontrados relacionados ao diagnóstico e terapêutica desenvolvidos até o momento, as taxas brutas de mortalidade por candidemia continuam em um nível alto e alarmante nos hospitais brasileiros, que variam de 21 a 80% (artigo 25 e 15). Já outros seis artigos não relataram a sua taxa bruta de mortalidade. Todos os pacientes que desenvolveram candidemia durante a internação, possuíam algum tipo de comorbidade ou fatores de risco associados, que por sua vez, agravaram o quadro clínico dos internados. Entre os mais comuns, estavam o uso de antibioticoterapia, corticoterapia, cirurgia recente, uso de dispositivos invasivos, como cateter venoso central, sonda vesical, nutrição parenteral, diálise/hemodiálise; neutropenia, idade extrema e as comorbidades mais relatadas foram as doenças base, como diabetes mellitus, cânceres, leucemia linfóide aguda, leucemia mieloide aguda e transplantados.

Em relação à prevalência dos isolados, *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. glabrata* foram as espécies mais comumente isoladas causando infecções de corrente sanguínea por *Candida* no Brasil, sendo que a principal espécie causadora de episódios de candidemia, presentes em 16 de 26 estudos (artigos 1, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 22 e 23), continua sendo *C. albicans*, exibindo uma taxa de prevalência variando de 27,7% a 94%, onde a maior taxa de candidemia por *C. albicans* foi relatada por Monfredini *et al.* (2018).

Os isolados de *C. parapsilosis* variaram de 7,1% a 63% de todos os episódios de candidemia e foi identificada como a principal causa de infecção em sete estudos (artigos 2, 5, 9, 12, 20, 24 e 25), ultrapassando *C. albicans*. Esta espécie é mais frequentemente encontrada nas infecções em neonatos, pacientes transplantados, em uso de cateteres, e pacientes que recebem nutrição parenteral, além de demonstrarem habilidade na formação de biofilmes. A segunda espécie não-*albicans* mais comum isolada foi *C. tropicalis*, apresentando taxa de prevalência de 14,6% a 38,5%. Além de ser considerado o principal agente de infecção em um artigo, descrito por Santana *et al.* (2019). São geralmente encontradas em adultos,

especialmente em pacientes com doenças hematológicas malignas, diabetes mellitus e câncer. As taxas de prevalência de *C. glabrata* apresentam certa variação entre os estudos relatados e documentados em todas as regiões do país. No geral, continuam apresentando-se como a terceira ou quarta espécie não-*albicans* mais comum causadora de candidemia, exibindo taxas de prevalência que variam de 3% a 21,7%. A maior taxa para essa espécie foi encontrada por Martins *et al.* (2018) onde a *C. glabrata* foi considerada a terceira causa mais comum de candidemia, atrás de *C. albicans* e *C. parapsilosis*. Pode ser observado um crescente aumento de *C. glabrata* no país durante o período do estudo, fato preocupante, já que essa espécie mostra uma susceptibilidade diminuída aos azólicos e eventualmente as equinocandinas. Outro aspecto sobre a epidemiologia deste patógeno é sua maior ocorrência em pacientes idosos.

As frequências de *C. krusei* e *C. guilliermondii* estão ascendendo com uma taxa de prevalência de 1,1% a 15% para *C. krusei* relatados em nove dos 26 estudos; e 0,7% a 12% para *C. guilliermondii* relatados em cinco dos 26 artigos analisados. Devido a sua susceptibilidade reduzida ao fluconazol, podem ter um grande impacto clínico em termos de estratégias terapêuticas ao tratamento.

Todas as outras espécies isoladas diferentes de *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei* e *C. guilliermondii* são consideradas outras espécies de *Candida* encontrados em poucos relatos. Sua maior recuperação nos 26 estudados foi relatada por Doi *et al.* (2016) e Rodrigues *et al.* (2021). Em geral, as espécies mais comuns documentadas foram: *C. pelliculosa*, *C. lusitaniae*, *C. haemulonii*, *C. dubliniensis* e *C. kefyr*. As menos frequentes isoladas foram *C. norvegensis*, *C. ciferrii*, complexo *psilosis* e *C. famata*. Sobretudo, vale ressaltar que Melo e colaboradores (2019), descreveram o primeiro possível relato de candidemia por *C. ciferrii* na América do Sul.

Uma possível limitação encontrada na maioria dos estudos revisados, diz respeito aos métodos diagnósticos utilizados para diferenciação das espécies que permanecem com certa dificuldade no momento de sua diferenciação, já que a maioria destes realizaram apenas testes fenotípicos na testagem dos agentes causadores de candidemia. Por consequência, uma diferenciação precisa das espécies não pode ser fornecida. Além disso, não pode ser excluída a possibilidade de que as outras espécies de *Candida* isolada pelos autores podem ter sido erroneamente identificadas na rotina dos laboratórios. Sabe-se que a abordagem MALDI-TOF e sequenciamento do espaçador transcrito interno (*ITS*) região do DNA ribossomal são considerados métodos mais confiáveis e precisos na identificação dessas espécies mais críticas e raras de *Candida* do que os métodos convencionais, como abordado e elucidado por Matta *et*

al. (2017). Entretanto, deve-se destacar que aquelas espécies facilmente detectáveis, devem permanecer sendo utilizados os testes clássicos fenotípicos para sua diferenciação, já que estes são seguros para a rotina laboratorial e possuem custo-benefício, quando comparadas a técnicas mais específicas, sejam elas PCR ou MALDI-TOF, como citadas anteriormente.

Como ponto a se ressaltar sobre esse aspecto, a não identificação de isolados de *C. auris* podem excluir a real prevalência das espécies, se tornando subestimado em nosso país, trazendo desafios importantes ao prognóstico do paciente, por ser um patógeno multirresistente e; pode estar sendo identificada erroneamente nos laboratórios como outras espécies de *Candida*, entre elas a *C. famata* e *C. haemulonii*. Vale pontuar, que já existem casos confirmados do surgimento de infecções de corrente sanguínea causadas por *C. auris* no Brasil, relatos isolados em um hospital de Salvador, Bahia, que ocorreram em decorrência de um surto durante a pandemia da COVID-19, entre dezembro de 2020 até fevereiro de 2021, como descrito por Almeida e colaboradores (2021) (artigo 26).

Quanto ao tratamento abordado, a grande maioria dos pacientes de todos os estudos receberam terapia antifúngica, exceto aqueles pacientes que vieram a óbito antes mesmo da identificação da espécie ou do recebimento de uma terapia profilática. Os antifúngicos mais utilizados foram os azóis, entre eles o fluconazol em maior predominância, as equinocandinas e a anfotericina B.

As testagens de susceptibilidade antifúngica ocorreram em 16 dos 26 estudos, onde 10 artigos obtiveram resultados com algum tipo de resistência aos fármacos testados, entre eles oito artigos encontraram resistência ao fluconazol (artigos 1, 2, 4, 5, 9, 20, 23, e 24), dois artigos identificaram resistência a todos os azólicos (artigos 8 e 9). Entre as espécies com maiores índices de resistência obtidos estão a *C. parapsilosis* ao fluconazol, seguidas de *C. glabrata* e *C. krusei* ao fluconazol.

Diante disto, o fluconazol pode não ser mais considerado uma terapia segura para as infecções de corrente sanguínea por essas espécies, devido ao aumento consecutivo da sua taxa de resistência ao fluconazol, sendo necessários estudos de vigilância para a susceptibilidade antifúngica. Já a resistência às equinocandinas permanece rara e ocorre em pequenos casos de infecções geralmente ocasionadas por *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*. Nessa revisão não houve relatos de resistência às equinocandinas, onde o único caso relatado de candidemia por *C. auris* apresentou baixos índices de resistência a todos os antifúngicos testados, fato incomum que se deve manter vigilância (artigo 26). Também foram relatados dois

estudos relacionando a resistência ao fluconazol a cepas de *C. parapsilosis* confirmada pela presença de mutações *ERG11*, relatadas por Peron *et al.* (2016) e Thomaz *et al.* (2018).

Outro aspecto a se considerar é que a resistência aos antifúngicos em nosso país pode estar subestimada, assim como em toda América Latina, pois a maioria dos laboratórios não realizam testes de susceptibilidade antifúngica durante a rotina.

Por fim, o aumento das resistências pode estar relacionado ao grande acréscimo de uso dos antifúngicos, como fator profilático e conseqüentemente agravando os casos de resistência às espécies em tratamento a candidemia.

7 CONCLUSÃO

A presente revisão revela que houve uma mudança significativa na epidemiologia das espécies de *Candida* em infecções de corrente sanguínea nos hospitais brasileiros. Ainda que a *C. albicans* continue sendo a espécie mais predominante causadora de candidemia, uma mudança na epidemiologia das espécies foi relatada na maioria dos artigos analisados, pois outras espécies de *Candida* não-*albicans* surgem ascendendo suas taxas de prevalência em episódios de infecções de corrente sanguínea. Embora demonstrando certa resistência aos antifúngicos utilizados na terapêutica, entre eles o fluconazol. Dentre as espécies que demonstraram alguma resistência aos antifúngicos, estavam *C. parapsilosis*, *C. albicans*, *C. krusei* e *C. glabrata*, num cenário clínico importante para o prognóstico dos pacientes.

Desta forma, isto representa um desafio terapêutico; onde um acompanhamento contínuo da susceptibilidade antifúngica ajudará em melhores escolhas na seleção da terapia medicamentosa. As altas taxas de mortalidade que foram observadas na revisão dos artigos reforçam a necessidade de se realizar um controle mais adequado dos casos de candidemia em nosso país. Com isso, pode-se concluir que são necessários estudos de vigilância multicêntrica e contínua de candidemia nos hospitais de alta complexidade de todo Brasil para detectar as tendências regionais da distribuição das espécies de *Candida* e o surgimento de resistência antifúngica precocemente. Logo, este trabalho servirá de utilidade para aqueles profissionais que necessitem de informações atuais quanto à epidemiologia, diagnóstico, terapêutica e susceptibilidade das espécies causadoras de candidemia no Brasil.

REFERÊNCIAS

- ALENCAR, Débora de Souza Olartechea de, *et al.* “**Candidaemia Due to *Candida Parapsilosis* Species Complex at a Hospital in Brazil: Clinical Characteristics and Antifungal Susceptibility Profile**”. *Revista Iberoamericana de Micología*, vol. 34, no 2, abril de 2017, p. 106–08. DOI.org (Crossref), doi:10.1016/j.riam.2016.06.008.
- ALMEIDA, João Nobrega de., *et al.* “**Emergence of *Candida Auris* in Brazil in a COVID-19 Intensive Care Unit**”. *Journal of Fungi*, vol. 7, no 3, março de 2021, p. 220. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.3390/jof7030220>.
- ALMEIDA, João Nobrega, *et al.* “**Axillary Digital Thermometers Uplifted a Multidrug-susceptible *Candida Auris* Outbreak among COVID-19 Patients in Brazil**”. *Mycoses*, vol. 64, no 9, setembro de 2021, p. 1062–72. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1111/myc.13320>.
- ALVES, Priscila Guerino Vilela, *et al.* “**Risk factors associated with mortality among patients who had candidemia in a university hospital**”. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, vol. 53, 2020, p. e20190206. DOI.org (Crossref), doi:10.1590/0037-8682-0206-2019.
- ANTINORI, Spinello, *et al.* “**Candidemia and invasive candidiasis in adults: A narrative review**”. *European Journal of Internal Medicine*, vol. 34 de outubro de 2016, p. 21–28. DOI.org (Crossref), doi: 10.1016 / j.ejim.2016.06.029.
- BAPTISTA, Kelly Cristina Cordeiro, *et al.* “**Infecções hospitalares por *Candida* spp. em pacientes internados em UTI**”. *RGS.2020;22(2):66-81*.
- BARBEDO, L.S; SGARBI, D, B, G. **Candidíase. DST – Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, v. 22, n. 1, p. 23-38, 2010.
- BARRIENTOS, Anna Carlota Mott, *et al.* “**Breakthrough Candidemia in Pediatric Patients With Cancer From a Brazilian Center**”. *Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 40, no 3, março de 2021, p. 251–54. DOI.org (Crossref), doi:10.1097/INF.0000000000003027.
- BIENVENU, Anne-Lise, *et al.* “**Evaluation of first-line therapies for the treatment of candidemia in ICU patients: A propensity score analysis**”. *International Journal of Infectious Diseases*, vol. 93, abril de 2020, p. 15–21. DOI.org (Crossref), doi: 10.1016 / j.ijid.2020.01.037.
- BRAGA, Paula Rocha, *et al.* “**Secular Trends of Candidemia at a Brazilian Tertiary Care Teaching Hospital**”. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, vol. 22, no 4, julho de 2018, p. 273–77. DOI.org (Crossref), doi:10.1016/j.bjid.2018.07.008.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Módulo 8: Detecção e identificação de fungos*

de importância médica /Agência Nacional de Vigilância Sanitária. – Brasília: Anvisa, 2013. 46p.

CAMPLESI JUNIOR, Milton, *et al.* “**Invasive fungal infection in patients with hematologic disorders in a Brazilian tertiary care hospital**”. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, vol. 50, no 1, fevereiro de 2017, p. 80–85. DOI.org (Crossref), doi:10.1590/0037-8682-0191-2016.

CANELA, Heliara Maria Spina, *et al.* “**Prevalência, fatores de virulência e susceptibilidade antifúngica de *Candida* spp. Isolado de infecções da corrente sanguínea em um hospital terciário no Brasil**”. Mycoses, vol. 61, no 1, janeiro de 2018, p. 11–21. DOI.org (Crossref), doi: 10.1111 / myc.12695.

CANELA, Heliara Maria Spina. **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. 117 f. Tese (Doutorado) - Curso de Farmácia, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

CUENCA-ESTRELL, M., *et al.* “**ESCMID, guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures**”. Clinical Microbiology and Infection, vol. 18, dezembro de 2012, p. 9–18. DOI.org (Crossref), doi: 10.1111 / 1469-0691.12038.

DELAVY, Margot, *et al.* “**Investigating Antifungal Susceptibility in *Candida* Species With MALDI-TOF MS-Based Assays**”. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, vol. 9, fevereiro de 2019, p. 19. DOI.org (Crossref), doi:10.3389/fcimb.2019.00019.

DOI, André Mario, *et al.* “**Epidemiology and Microbiologic Characterization of Nosocomial Candidemia from a Brazilian National Surveillance ProGram**”. PLOS ONE, organizado por Anuradha Chowdhary, vol. 11, n o 1, janeiro de 2016, p. e0146909. DOI.org (Crossref), doi: 10.1371 / journal.pone.0146909.

ESTEVES, Patrícia, *et al.* “**(1,3) - β -D - glucan Is Able to Predict Therapeutic Failure of Patients with Candidemia and Not Only Mortality**”. Mycoses, vol. 64, no 3, março de 2021, p. 264–71. DOI.org (Crossref), doi:10.1111/myc.13224.

FUCHS, Stefan, *et al.* “**Diagnostic Performance of a Novel Multiplex PCR Assay for Candidemia among ICU Patients**”. Journal of Fungi (Basel, Suíça), vol. 5, n o 3, setembro de 2019. PubMed, doi: 10.3390 / jof5030086.

GIOLO, M. P.; SVIDZINSKI, T. I. E. **Fisiopatogenia, epidemiologia e diagnóstico laboratorial da candidemia** | J Bras Patol Med Lab v. 46 n. 3 p. 225-234, junho 2010.

GOKBOLAT, Egemen, *et al.* “**Evaluation of Three Different Bottles in BACTEC 9240 Automated Blood Culture System and Direct Identification of *Candida* Species to Shorten the Turnaround Time of Blood Culture**”. Journal of Medical Microbiology, vol. 66, no 4, abril de 2017, p. 470–76. DOI.org (Crossref), doi:10.1099/jmm.0.000434.

KRETZER, Sara Letícia. **Infecções relacionadas à assistência à saúde em Hospital Universitário de Santa Catarina: Perfil epidemiológico de candidemia no período de**

janeiro de 2009 a dezembro de 2013. 2015. 120 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2015.

LACAZ, Carlos da Silva, *et al.* **Tratado de Micologia médica.** Prefácio: Bertrand Dupont. 9^a ed. São Paulo, Sarvier, 2002. 1104p. ilus. ISBN 85-7378-123-8.

MARTINS, Tatiana Aporta, *et al.* **“Avaliação da infecção da corrente sanguínea por *Candida* e utilização de antifúngicos em um hospital terciário”.** BMC Infectious Diseases, vol. 18, n o 1, dezembro de 2018, p. 187. DOI.org (Crossref), doi: 10.1186 / s12879-018-3094-9.

MATTA, Daniel Archimedes da, *et al.* **“Revisiting Species Distribution and Antifungal Susceptibility of *Candida* Bloodstream Isolates from Latin American Medical Centers”.** Journal of Fungi, vol. 3, no 2, maio de 2017, p. 24. DOI.org (Crossref), doi:10.3390/jof3020024.

MATTOS, Karine, *et al.* **“Variability in the clinical distributions of *Candida* species and the emergence ofazole-resistant non-*Candida albicans* species in public hospitals in the Midwest region of Brazil”.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, vol. 50, no 6, dezembro de 2017, p. 843–47. DOI.org (Crossref), doi:10.1590/0037-8682-0163-2017.

MEDEIROS, Mariana Araújo Paulo de, *et al.* **“Epidemiology and Prognostic Factors of Nosocomial Candidemia in Northeast Brazil: A Six-Year Retrospective Study”.** PLOS ONE, organizado por Martina Crivellari, vol. 14, no 8, agosto de 2019, p. e0221033. DOI.org (Crossref), doi:10.1371/journal.pone.0221033.

MELO, A. P. Vieira de, *et al.* **“Virulence factors of *Candida* spp. obtained from blood cultures of patients with candidemia attended at tertiary hospitals in Northeast Brazil”.** Journal de Mycologie Médicale, vol. 29, no 2, junho de 2019, p. 132–39. DOI.org (Crossref), doi: 10.1016 / j.mycmed.2019.02.002.

MENEZES, Ralciane de Paula, *et al.* **“Candidemia by *Candida parapsilosis* in a Neonatal Intensive Care Unit: Human and Environmental Reservoirs, Virulence Factors, and Antifungal Susceptibility”.** Brazilian Journal of Microbiology, vol. 51, no 3, setembro de 2020, p. 851–60. DOI.org (Crossref), doi:10.1007/s42770-020-00232-1.

MERSEGUEL, Karina Bellinghausen, *et al.* **“Genetic Diversity of Medically Important and Emerging *Candida* Species Causing Invasive Infection”.** BMC Infectious Diseases, vol. 15, no 1, dezembro de 2015, p. 57. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1186/s12879-015-0793-3>.

MONFREDINI, Priscilla Morais, *et al.* **“Impacto clínico de *Candida* spp. Produção de biofilme em uma coorte de pacientes com candidemia”.** Medical Mycology, vol. 56, no 7 de outubro de 2018, p. 803–08. DOI.org (Crossref), doi: 10.1093 / mmy / myx133.

MOTTA, Fábio de Araújo *et al.* **“Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery Score as a Risk Factor for Candidemia in Children Undergoing Congenital Heart Defect Surgery”.** Pediatric Infectious Disease Journal, vol. 35, no 11, novembro de 2016, p. 1194–98. DOI.org (Crossref), doi:10.1097/INF.0000000000001277.

MULET BAYONA, Juan V., *et al.* “**Evaluation of a novel chromogenic medium for *Candida* spp. identification and comparison with CHROMagar™ *Candida* for the detection of *Candida auris* in surveillance samples**”. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, vol. 98, n o 4, dezembro de 2020, p. 115168. DOI.org (Crossref), doi: 10.1016 / j.diagmicrobio.2020.115168.

MURRAY, Patrick R.; ROSENTHAL, Ken S.; PFALLER, Michael A. **Microbiologia médica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. 888 p.

NUCCI, Marcio, *et al.* “**Time of Catheter Removal in Candidemia and Mortality**”. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, vol. 22, no 6, novembro de 2018, p. 455–61. DOI.org (Crossref), doi:10.1016/j.bjid.2018.10.278.

OLIVEIRA, Carla Sakuma de, *et al.* “**Clinical and Epidemiological Aspects of Candidemia in Eight Medical Centers in the State of Parana, Brazil: Parana Candidemia Network**”. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, vol. 25, no 1, janeiro de 2021, p. 101041. DOI.org (Crossref), doi:10.1016/j.bjid.2020.11.006.

OLIVEIRA, Jeferson Carvalhaes de. **Tópicos em Micologia Médica** / Jeferson Carvalhaes de Oliveira – Rio de Janeiro; 2014. 230 págs; il. col. ISBN 85-900986-1-3.

PAPPAS, Peter G., *et al.* “**Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America**”. *Clinical Infectious Diseases*, vol. 62, no 4, fevereiro de 2016, p. e1–50. DOI.org (Crossref), doi:10.1093/cid/civ933.

PEIXOTO, Juliana Vieira, *et al.* / *Braz. J. Surg. Clin. Res. Candidíase: uma revisão da literatura*. V.8, n.2, pp.75-82 (Set - Nov 2014).

PEMÁN, J.; QUINDÓS, G. “**Current aspects of invasive diseases caused by *Candida* and other yeast fungi**”. *Rev Iberoam Micol*, v. 33, n. 3, p. 133-9, 2016 Jul-Sep 2016. ISSN 2173-9188.

PERON, Isabela Haddad, *et al.* “**Resistance Surveillance in *Candida albicans*: A Five-Year Antifungal Susceptibility Evaluation in a Brazilian University Hospital**”. *PLOS ONE*, organizado por Kirsten Nielsen, vol. 11, no 7, julho de 2016, p. e0158126. DOI.org (Crossref), doi:10.1371/journal.pone.0158126.

PINHATI, Henrique Marconi Sampaio, *et al.* “**Outbreak of Candidemia Caused by Fluconazole Resistant *Candida parapsilosis* Strains in an Intensive Care Unit**”. *BMC Infectious Diseases*, vol. 16, n° 1, dezembro de 2016, p. 433. DOI.org (Crossref), doi:10.1186/s12879-016-1767-9.

RICHE, Cezar V. W., *et al.* “**Is the Frequency of Candidemia Increasing in COVID-19 Patients Receiving Corticosteroids?**”. *Journal of Fungi*, vol. 6, no 4, novembro de 2020, p. 286. DOI.org (Crossref), doi:10.3390/jof6040286.

RODRIGUES, D. K. B., *et al.* “**Antifungal susceptibility profile of *Candida* clinical isolates from 22 hospitals of São Paulo State, Brazil**”. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, vol. 54, no 9, 2021, p. e10928. DOI.org (Crossref), doi:10.1590/1414-431x2020e10928.

SANTANA, Simone, *et al.* “**Diagnosis and Management of a Fatal Case of Sepsis Caused by *Candida parapsilosis sensu stricto* in a Neonate with Omphalocele**”. Medical Mycology Case Reports, vol. 20, junho de 2018, p. 10–14. DOI.org (Crossref), doi:10.1016/j.mmcr.2018.01.002.

SILVA, Renata Baltar da, *et al.* “**Candidemia in a public hospital in Northeastern Brazil: Epidemiological features and risk factors in critically ill**”. Revista Iberoamericana de Micologia, vol. 36, n o 4 de outubro de 2019, p. 181–85. DOI.org (Crossref), doi: 10.1016 / j.riam.2019.06.003.

SOUZA, Luciana, *et al.* “**Epidemiology of Invasive Fungal Disease in Haematologic Patients**”. Mycoses, vol. 64, no 3, março de 2021, p. 252–56. DOI.org (Crossref), doi:10.1111/myc.13205.

THOMAZ, Danilo Yamamoto, *et al.* “**An Azole-Resistant *Candida parapsilosis* Outbreak: Clonal Persistence in the Intensive Care Unit of a Brazilian Teaching Hospital**”. Frontiers in Microbiology, vol. 9, dezembro de 2018, p. 2997. DOI.org (Crossref), doi:10.3389/fmicb.2018.02997.

TORTORA, Gerard J.; FUNKE, Berdell R.; CASE, Christine L. **Microbiologia**. 12. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. 940 p.19.

VASQUEZ, J.A.; SOBEL, J.D. Candidiasis. In: KAUFFMAN, C.A., PAPPAS, P.G., SOBEL, J.D., DISMUKES, W.E (Editors). **Essentials of Clinical Mycology**. 2th edition. New York: Springer, 2011. 568 p.

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