



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE  
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE  
CURSO BACHARELADO EM FARMÁCIA

**DARJA NÓBREGA SILVA VILAR**

**CASOS DE CANDIDEMIA NO BRASIL, ENTRE OS ANOS DE  
2018 A 2021: UMA REVISÃO NARRATIVA**

CUITÉ – PB

2023

**DARJA NÓBREGA SILVA VILAR**

**CASOS DE CANDIDEMIA NO BRASIL, ENTRE OS ANOS DE  
2018 A 2021: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado à Coordenação do Curso de Bacharelado em Farmácia do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande – Campus Cuité, como requisito obrigatório à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Egberto Santos Carmo

CUITÉ – PB

2023

V697c Vilar, Darja Nóbrega Silva.

Casos de Candidemia no Brasil, entre os anos de 2018 a 2021: uma revisão narrativa. / Darja Nóbrega Silva Vilar. - Cuité, 2023.

37 f.: il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2023.

"Orientação: Prof. Dr. Egberto Santos Carmo".

Referências.

1. Candida. 2. *Candida albicans*. 3. Candidemia - Brasil. 4. Infecção sistêmica de Candida. 5. Candidíase nosocomial. 6. Infecções oportunistas. 7. Fungemia. 8. Fluconazol. 9. Fármacos - antifúngicos. I. Carmo, Egberto Santos. II. Título.

CDU 616-083:615.332(043)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE**  
UNIDADE ACADEMICA DE SAUDE - CES  
Sítio Olho D'água da Bica, - Bairro Zona Rural, Cuité/PB, CEP 58175-000  
Telefone: (83) 3372-1900 - Email: uas.ces@setor.ufcg.edu.br

## REGISTRO DE PRESENÇA E ASSINATURAS

DARJA NÓBREGA SILVA VILAR

### CASOS DE CANDIDEMIA NO BRASIL ENTRE OS ANOS DE 2018 E 2021 - UMA REVISÃO NARRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 20/10/2023.

#### BANCA EXAMINADORA

Prof. Egberto Santos Carmo

Orientador

Profª Júlia Beatriz Pereira de Souza

Avaliador(a)

Prof. Francisco Patrício de Andrade Júnior

Avaliador



Documento assinado eletronicamente por **EGBERTO SANTOS CARMO, PROFESSOR(A) DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 20/10/2023, às 10:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **JULIA BEATRIZ PEREIRA DE SOUZA, PROFESSOR 3 GRAU**, em 20/10/2023, às 12:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **FRANCISCO PATRÍCIO DE ANDRADE JÚNIOR, Usuário Externo**, em 24/10/2023, às 17:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.ufcg.edu.br/autenticidade>, informando o código verificador **3892876** e o código CRC **9A96C9FA**.

Dedico esse trabalho a minha mãe, por seu amor incondicional e apoio incansável.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pelo dom da vida, pela saúde diária e pela força para enfrentar a longa jornada até aqui.

Ao meu Glorioso São José exemplo de virtude, dedicação e perseverança por nunca ter me abandonado, está sempre guiando meus momentos de incerteza e iluminando o caminho à minha frente.

A minha mãe **Maria de Fátima**, por sempre acreditar nos meus sonhos e não medir esforços para a realização deles. Ao meu pai **Jeová Vilar** (*in memoriam*) que apesar de não está presente fisicamente, sei que esteve ao meu lado e foi fundamental para que eu me tornasse quem sou.

Gostaria também de expressar minha sincera gratidão aos meus queridos avós, **Palmira de Medeiros e Zé Mathias** (*in memoriam*) por serem fonte de sabedoria e amor ao longo de todos os anos.

As minhas tias e primos que sempre que podiam me ajudavam e vibravam por mim a cada conquista.

Aos amigos, gostaria de expressar minha profunda gratidão pelos longos anos de amizade, pelos momentos vividos, conselhos dados, pelos choros e risos compartilhados. Acredito que os amigos são a família que escolhemos e que sorte eu tenho pela família que construí.

Ao meu Orientador **Prof. Dr. Egberto Santos Carmo**, por toda os ensinamentos, apoio e colaboração prestada.

A banca examinadora nas pessoas de **Prof.<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Júlia Beatriz Pereira de Souza e Me. Francisco Patrício de Andrade Júnior**, pela disposição e amparo no processo de elaboração desse trabalho.

A CES, por proporcionar aprendizados incríveis e contribuir para o meu crescimento.

Ao Núcleo de Estudos e Pesquisas em Cuidado Farmacêutico (NEPFARMA) minha gratidão pelas oportunidades que me foram oferecidas, durante o meu tempo no Núcleo tive a oportunidade de trabalhar com colegas dedicados e profissionais de excelência.

A todos os professores do corpo docente do curso Bacharel em Farmácia, por toda dedicação e conhecimentos transmitidos.

Enfim, a todos que contribuíram de forma direta ou indireta, sinto-me eternamente grata.

“É justo que muito custe o que muito vale”

- Santa Teresa D'Ávila

## RESUMO

*Candida* é um gênero composto por leveduras que fazem parte da microbiota normal do ser humano, porém, quando ocorre algum desequilíbrio imunológico, infecções oportunistas podem surgir no hospedeiro, a exemplo das candidemias. O presente estudo teve por finalidade investigar o panorama da candidemia no Brasil de 2018 a 2021. Para tanto, foram utilizadas as bases de dados PubMed, ScienceDirect, Scielo, BVS e periódico CAPES; utilizando os descritores candidemia no Brasil, infecção sistêmica de *Candida*, candidíase nosocomial, candidemia. Na busca foram encontrados 756 trabalhos, dos quais foram selecionados 11 para uma melhor análise. Os dados de incidência da candidemia variam de 0,91 a 2,49 por 1.000 internações no Brasil. A maior parte dos casos de candidemia ocorreram em pacientes idosos, geralmente homens. *C. albicans* foi a espécie mais isolada, porém um aumento nas espécies não-*albicans* foi registrado. A terapia antifúngica mais utilizada foi o fluconazol (45,45%), apesar de haver crescimento no uso de outros fármacos, como é o caso das equinocandinas (18,18%). Com o uso prolongado e muitas vezes empírico, as cepas geralmente apresentam resistência ao fluconazol (54,54%). Alta taxa de mortalidade foi observada, variando de 48% no Paraná a 86,3% no Rio de Janeiro, principalmente nos pacientes em que é feito o diagnóstico tardio ou que não utilizaram antifúngicos. Os estudos apresentados trazem resultados importantes para traçar um perfil epidemiológico da candidemia, através de culturas de vigilância e criando indicadores para contribuir com a prevenção e os protocolos terapêuticos.

**Palavras-chaves:** infecção sistêmica de *Candida*; candidíase nosocomial; fungemia.

## ABSTRACT

*Candida* is a genus composed of yeasts that are part of the normal human microbiota. However, when there is an immunological imbalance, opportunistic infections can occur in the host, such as candidemias. The present study aimed to investigate the landscape of candidemia in Brazil from 2018 to 2021. To achieve this, the PubMed, ScienceDirect, Scielo, BVS, and CAPES journal databases were utilized, employing the descriptors "candidemia in Brazil," "systemic *Candida* infection," "nosocomial candidiasis," and "candidemia." A total of 756 papers were identified in the search, from which 11 were selected for further analysis. The incidence data of candidemia ranged from 0.91 to 2.49 per 1,000 hospital admissions in Brazil. The majority of candidemia cases occurred in elderly patients, predominantly males. *C. albicans* was the most isolated species, although an increase in non-*albicans* species was noted. The most frequently used antifungal therapy was fluconazole (45.45%), despite the growing use of other drugs such as echinocandins (18.18%). Due to its prolonged and often empirical use, strains generally developed resistance to fluconazole (54.54%). A high mortality rate was observed, ranging from 48% in Paraná to 86.3% in Rio de Janeiro, particularly in patients with late diagnosis or those who did not use antifungals. The studies presented provide important results for establishing an epidemiological profile of candidemia through surveillance cultures and the creation of indicators to contribute to prevention and therapeutic protocols.

**Keywords:** systemic *Candida* infection; nosocomial candidiasis; fungemia.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1 – Morfologia microscópica <i>Candida</i> com presença de blastoconídeos.....</b>	<b>13</b>
<b>Figura 2 - Mecanismo de ação dos antifúngicos.....</b>	<b>18</b>

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BMD - Microdiluição em Caldo

BrSCOPE – Vigilância e controle Brasileiro de patógenos de importância epidemiológica

BVS – Biblioteca Virtual de Saúde

CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoa de Nível Superior

CIM – Concentração Inibitória Mínima

CLSI - *Clinical & Laboratory Standards Institute*

CVC – Cateter Venoso Central

EUCAST -*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*

HCU - Hospital de Clínicas de Uberlândia

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HUOL – Hospital Universitário Onofre Lopes

MS – Mato Grosso do Sul

PE – Pernambuco

pH – Potencial Hidrogeniônico

RN – Rio Grande do Norte

SDD – Suscetíveis Dose Dependente

UTI – Unidade de Tratamento Intensivo

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	12
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	14
2.1 Objetivo geral .....	14
2.2 Objetivos específicos .....	14
<b>3 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	15
3.1 Fungos.....	15
3.2 <i>Candida</i> .....	15
3.3 Epidemiologia.....	16
3.4 Manifestações Clínicas e Diagnóstico .....	17
3.5 Antifungigrama.....	18
3.6 Tratamento .....	19
3.7 Resistência .....	221
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	22
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	23
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	33
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	34

## 1 INTRODUÇÃO

As infecções fúngicas são cada vez mais reconhecidas como uma ameaça mundial à saúde humana. Cerca de 1,7 bilhão de pessoas em todo o mundo sofrem com algum tipo de infecção ocasionada por um fungo, a maioria das quais são de caráter superficial, principalmente em áreas do corpo como a pele e mucosas. As espécies do gênero *Candida* são a causa predominante de infecções fúngicas nosocomiais e a quarta causa principal de todas as infecções adquiridas em hospitais (Silva Neto; Ricardino; Duarte, 2021).

*Candida* spp. fazem parte da microbiota humana, porém quando ocorre desequilíbrio ou alguma alteração que deixe o sistema imune debilitado, esses fungos se multiplicam e causam desordens clínicas (Melo *et al.*, 2022), a exemplo da candidemia.

A candidemia é uma das principais causas de sepse no mundo, sendo a espécie *C. albicans* a mais isolada em infecções causadas pelo gênero, embora observe-se um aumento no isolamento de espécies de *Candida* não-*albicans*, como: *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis* e *C. parapsilosis* (Rocha *et al.*, 2021).

Na maioria das apresentações da candidíase, as manifestações clínicas e exame físico são suficientes para o diagnóstico adequado, porém quando existem dúvidas quanto a determinação do tipo de infecção ou trata-se de um caso com mais complexidade são necessários exames laboratoriais (Hani *et al.*, 2015).

A partir do diagnóstico é possível definir a terapêutica, que vai depender de fatores como o quadro clínico e as características de cada paciente. Dentre os antifúngicos mais utilizados, destacam-se a classe dos azóis, que inclui os imidazóis (butoconazol, clotrimazol, miconazol e cetoconazol) e triazóis (fluconazol e terconazol), a qual atua inibindo a síntese do ergosterol presente na célula do fungo, e a classe dos polienos (anfotericina B e nistatina), que alteram a permeabilidade da membrana celular fúngica (Soares *et al.*, 2018).

Apesar do surgimento de alguns medicamentos, a resistência a fármacos antifúngicos é perceptível, especialmente em pacientes com sistema imunológico deprimido ou que recebem longos tratamentos, causando alterações na microbiota e tornando favorável para espécies resistentes (Rocha *et al.*, 2021).

Considerando o grande poder devastador de infecções causadas por espécie multirresistente em pacientes e em serviços clínicos, faz-se indispensável estudos para o conhecimento da epidemiologia global desta infecção emergente e como preveni-la. Por isso, os testes de suscetibilidade antifúngicos são uma importante ferramenta para rastrear a

resistência aos fármacos, somado a isso, auxiliam o médico na prescrição para uma melhor terapêutica (Baptista *et al.*, 2020).

Portanto, diante dos fatos apresentados a respeito das leveduras do gênero *Candida*, as infecções causadas por este microrganismo e casos de resistência associados a terapia, realizou-se uma revisão da literatura sobre candidemia no Brasil.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Investigar o panorama da candidemia no Brasil entre os anos de 2018 e 2021.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Identificar quais as espécies de *Candida* prevalecem em casos de candidemia no Brasil; descrever qual o tratamento utilizado, bem como a resistência apresentada a estes medicamentos; e
- Verificar a taxa de mortalidade por candidemia no Brasil.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Fungos

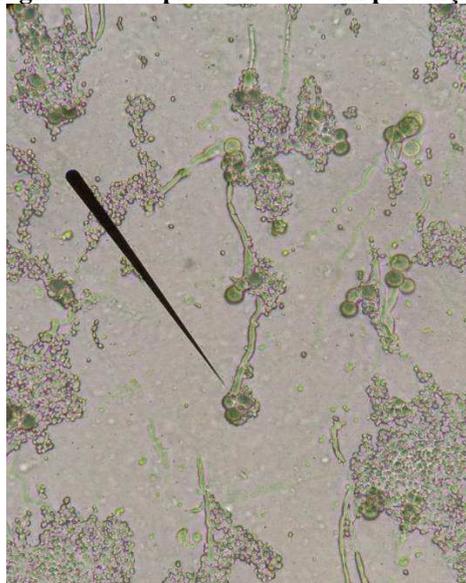
Fungos são organismos eucarióticos, heterotróficos, compostos por uma parede celular quitinosa espessa, complexo de Golgi (Silva; Malta, 2016).

Estes microrganismos são ubiqüitários e podem ser responsáveis por causar doenças graves nos seres humanos. Algumas espécies são potencialmente patogênicas como *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp., *Fusarium* spp., *Pneumocytis* spp. e sobretudo espécies do gênero *Candida* spp. (Tedila; Assefa; Haji, 2019).

#### 3.2 *Candida*

Os fungos do gênero *Candida* são da classe Ascomycetes, família Saccharomycetaceae, formando em sua maioria células unicelulares, mas também formam micélios. Como descritos na figura 1, são microrganismos que podem se apresentar morfológicamente, ovais, com ou sem presença de hifas ou pseudo-hifas quando suas formas de brotamentos crescem separadamente, criando cadeias de células alongadas ou contraídas na septação entre células (Sule; Kumurya; Shema, 2019).

**Figura 2 – Morfologia microscópica *Candida* com presença de blastoconídeos**



**Fonte:** Autoria própria, 2023.

O gênero *Candida* faz parte de um grupo de leveduras com maior relevância no surgimento de infecções oportunistas em seres humanos e inclui cerca de 200 espécies, das

quais 10% são relacionadas a micoses. *Candida* está presente no corpo, normalmente em mucosas do trato gastrointestinal e geniturinário, de maneira saudável e sem nenhuma relação com doença. Porém, quando ocorre uma alteração na condição normal da microbiota, essas leveduras se manifestam de maneira patogênica. Mas além da forma endógena, essa infecção também pode ser adquirida de maneira exógena (Soares *et al.*, 2018). Na infecção exógena, os fungos encontram o paciente através de fontes externas, tais como mãos dos profissionais de saúde, cateteres, sondas e sistema de climatização do hospital (Baptista *et al.*, 2020).

*Candida albicans* é a espécie mais comum em infecções fúngicas, mas foi relatado um aumento na incidência de espécies *Candida* não-*albicans*, como *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis* e *C. parapsilosis* (Rocha *et al.*, 2021).

Recentemente houve a aparição de uma nova espécie de *Candida*, denominada de *C. auris*, a qual foi descrita pela primeira vez no Japão em 2009, ganhando grande importância médica por se tratar de um fungo emergente e multirresistente, que está se tornando uma grande ameaça à saúde pública mundial devido ao seu rápido e generalizado surgimento nos últimos tempos (Du *et al.*, 2020).

### 3.3 Epidemiologia

Comumente o gênero *Candida* é encontrado na microbiota da mucosa reprodutiva e gastrointestinal de 50 - 70% dos indivíduos saudáveis, quando ocorrem alterações esses microrganismos podem causar doenças, sendo a terceira maior causa de sepse no mundo (Rocha *et al.*, 2021).

Numa análise realizada em 2013 pelo Programa de Vigilância Antifúngica SENTRY foram testados 1.846 isolados clínicos, destes, 82% eram *Candida* spp., 6,2% leveduras não *Candida*, incluindo 4,5% *Cryptococcus neoformans*, 10,6% *Aspergillus* spp. e 1,2% eram outros fungos. As amostras analisadas estavam distribuídas geograficamente entre a Europa (41%), Ásia-Pacífico (24,5%), América do Norte (23,5%) e América Latina (11%) (Castanheira *et al.*, 2016).

Em um estudo multicêntrico realizado pela Vigilância e Controle Brasileiro de Patógenos de Importância Epidemiológica (BrSCOPE), em que se realizou coleta de dados em 16 hospitais públicos e privados das cinco regiões do Brasil, no período de julho de 2007 a março de 2010, com um total de 2.563 episódios de infecção hospitalar da corrente sanguínea. *Candida* spp. foi a sétima causa mais comum. Dos 137 pacientes a maior parte eram homens, com idade média de 56 anos. A maioria dos pacientes precisou de internação na terapia

intensiva (64,2%) e 46,7% se encontravam internados na Unidade de Tratamento Intensiva (UTI) no surgimento da candidemia. A taxa bruta de mortalidade por candidemia durante a internação foi de 72,2%. Espécies não *albicans* de *Candida* foram maioria (65,7%) dos 137 isolados de levedura. Entre as quais, *C. albicans* (34,3%), *Candida parapsilosis* (24,1%), *Candida tropicalis* (15,3%) e *Candida glabrata* (10,2%) foram as espécies mais prevalentes (Doi *et al.*, 2016).

A transição do padrão na candidíase de *C. albicans* para não-*albicans* aumentou radicalmente com o surgimento de *C. auris*, por ser um fungo patógeno multirresistente emergente, está associado a surtos de infecção invasiva grave e alta mortalidade (Lone; Ahmad, 2019).

Em dezembro de 2020, *Candida auris* surgiu no Brasil na cidade de Salvador. O Ministério da Saúde iniciou a investigação epidemiológica e as medidas recomendadas de prevenção e controle da infecção, incluindo triagem ambiental e cultura de vigilância (Almeida Junior *et al.*, 2021).

### **3.4 Manifestações Clínicas e Diagnóstico**

O tipo de infecção mais grave e preocupante causada por fungo desse gênero é a candidemia, conceituada como o isolamento de *Candida* spp. em pelo menos uma hemocultura em um paciente com sinais clínicos temporalmente relacionados (Zhong *et al.*, 2022).

As manifestações clínicas dessa infecção são inespecíficas. Geralmente, febre, calafrios e outros sinais de reação inflamatória que não melhoram com antibioticoterapia. Outros órgãos podem ser acometidos como por exemplo os ossos, fígado, baço, rins, músculos, articulações ou olhos, alguns sintomas se manifestam conforme o local da infecção e as vezes o paciente entra em estado de falência de órgãos (Cortés *et al.*, 2020).

Na maioria das vezes o diagnóstico da candidíase é feito com base no exame físico e anamnese, mas existem várias técnicas para a coleta de material e análise, o que vai depender do tipo da lesão. O exame direto é feito com raspas da lesão ou esfregaço em lâmina, no qual é adicionado o Hidróxido de potássio a 10% que permite visualizar pseudo-hifas de *Candida* sp. (Hani *et al.*, 2015).

As hemoculturas são o padrão ouro para o diagnóstico da infecção de corrente sanguínea por *Candida* spp., sendo um problema pois a sua sensibilidade é baixa (50%) e muitas vezes não há a positividade das hemoculturas (Pappas *et al.*, 2018).

O gênero *Candida* tem fácil crescimento em ágar Sabouraud Dextrose, um meio de cultura muito empregado para isolá-lo, que favorece o desenvolvimento de *Candida* e inibe o de bactérias pelo pH ácido. Esse método consiste em friccionar um swab ou haste com algodão na área infectada, seguido de semeadura em estrias na placa de Petri contendo o meio e mantendo-o a 37°C por alguns dias para possibilitar o crescimento das colônias (Hani *et al.*, 2015).

Os métodos tradicionais de diagnóstico microbiológico apresentam limitações quanto ao tempo de resposta clínica, bem como à necessidade de profissionais qualificados para a interpretação adequada dos resultados. Portanto, torna-se cada vez mais relevante o desenvolvimento de técnicas rápidas e precisas (Peratoni; Fernandes, 2019).

A automatização é uma estratégia amplamente utilizada em laboratórios que apresentam uma alta demanda. Essa abordagem possibilita uma maior rapidez na realização dos testes, bem como uma maior capacidade de identificação de diferentes espécies de microrganismos, reduzindo o tempo para o diagnóstico e favorecendo uma terapia mais efetiva (Fonseca; Heijden, 2019).

O método automático fenotípico é o mais aplicado na identificação microbiológica, e consiste na detecção de variações colorimétricas e de turbidez causadas pelo metabolismo dos microrganismos incubados nos substratos, o que possibilita a identificação. Um exemplo de sistema utilizado é o VITEK®, que é descrito como ágil e de boa exatidão (Rodrigues *et al.*, 2020).

### **3.5 Antifungigrama**

Atualmente, persistem dois padrões para Testes de Suscetibilidade à Microdiluição em Caldo (BMD) de *Candida* e fungos filamentosos: os métodos do *Clinical & Laboratory Standards Institute* (CLSI) e os métodos do *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST). O Método de Difusão por Discos compreende na inoculação do fungo, retirado com *swab* do meio inóculo (0,5 McFarland) e posto em meio de cultura (Ágar Mueller Hinton, suplementado com 2% glicose e 0,5 µg/ml de azul de metileno). Em seguida são adicionados ao meio discos antifúngicos em temperatura de 35°C. Por fim, após um período de 24- 48 horas são avaliadas as medidas de diâmetro dos halos de inibição e classificadas segundo as tabelas da CLSI. O protocolo utilizado para avaliação de leveduras é M27-A3 e para fungos filamentosos é M38-A2 (Santos, 2021).

O E-Test® é de custo mais elevado, porém mais prático e informa a Concentração Inibitória Mínima (CIM). Apresenta leitura difícil na classe dos azóis, por causa do crescimento fúngico reduzido, porém duradouro (acima da CIM para alguns azóis), fato denominado “*trailing*”. Esse fenômeno cria a impressão que o microrganismo é suscetível quando na verdade é resistente. O método é feito por meio de uma fita, que dispõe uma concentração crescente do antifúngico, no meio de cultura. Quanto maior a concentração, maior a inibição do fungo. Quando acaba os halos, a CIM acontece (Santos, 2021).

A Microdiluição em Caldo é considerada o teste “padrão ouro”. Começa com a preparação do inóculo (CLSI: M27-S4 ou M38-A3) e em seguida a pipetagem do fungo nas diferentes concentrações de antifúngicos feitos em colunas. Na técnica de Macrodiluição ocorre o mesmo processo, mas em tubos (Santos, 2021).

O antibiograma também pode ser realizado de maneira automática utilizando equipamento como o VITEK 2. Esse método é mais seguro, confiável e preciso, além de fornecer os resultados em um curto período de tempo. Possui uma ampla taxonomia e um aplicativo com programas que facilitam a interpretação dos resultados e análise estatística, contém um intérprete de resultados e controle de qualidade com padrões atualizados, resultados precisos e produtiva, tem maior biossegurança e qualidade de informação (Tisalema, 2023).

### 3.6 Tratamento

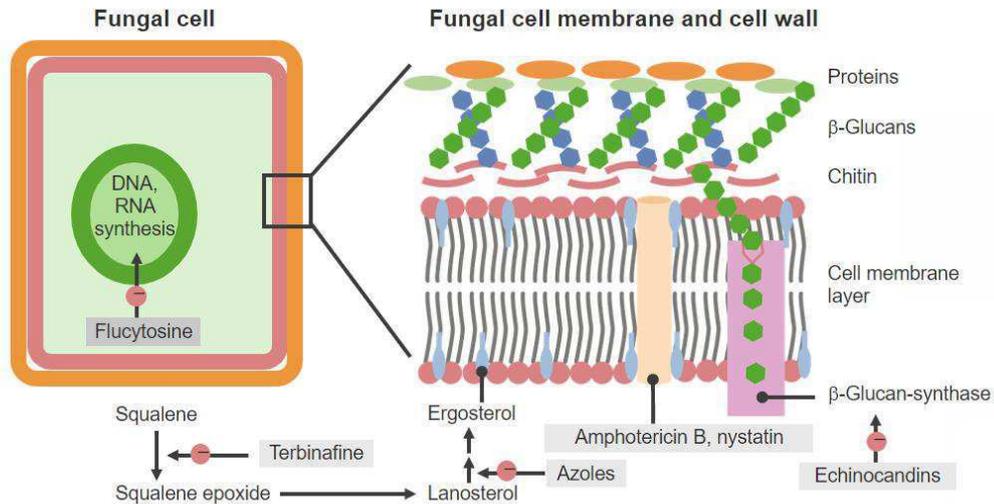
A prevenção, o diagnóstico precoce e o início prévio da terapia apropriada são os principais problemas no tratamento da candidemia e da candidíase invasiva (Pappas *et al.*, 2018).

Geralmente são utilizados antifúngicos da classe equinocandinas (caspofungina, anidulafungina ou micafungina), os poliênicos e os azóis (fluconazol, voriconazol) (Brasil, 2023). Quando utilizados por muito tempo, os derivados imidazólicos causam uma predisposição para manifestar resistência antifúngica (Whaley *et al.*, 2017).

Devido aos efeitos tóxicos, o uso da anfotericina B é frequentemente limitado. Enquanto que o fluconazol apresentar a mesma eficácia e uma maior segurança. No entanto, é importante observar que certas espécies de *Candida* não-*albicans* são menos sensíveis ao Fluconazol. Agentes mais recentes da classe das equinocandinas, como a caspofungina, têm como alvo a parede celular do fungo e mantêm sua eficácia contra isolados resistentes a azóis ou polienos (Hani *et al.*, 2015).

Os fármacos possuem diferentes mecanismos de ação, como disposto na figura 1.

**Figura 2 - Mecanismo de ação dos antifúngicos**



**Fonte:** Lecturio, 2022.

Os antifúngicos azóis agem inibindo a enzima do citocromo P450  $14\alpha$ -lanosterol desmetilase, responsável pela conversão de lanosterol em ergosterol. O nitrogênio da molécula dos azóis reage com o átomo de ferro contido na porção heme da enzima, inibindo a ativação do oxigênio que é necessário na reação de desmetilação do lanosterol em ergosterol pela atividade da enzima. Com esse bloqueio, ocorre acúmulo de um esterol tóxico para a membrana celular, denominado de  $14\alpha$ -metil-3,6-diol, que causa estresse celular e não permite a continuidade do ciclo celular do microrganismo (Rocha *et al.*, 2021).

Os Polienos atuam rompendo a parede celular do fungo, direcionando sua ação para o componente ergosterol. Isso é feito por meio da ligação com esteróis, o que leva à formação de poros na membrana, criando um canal iônico transmembranar. Esse processo torna a membrana permeável, resultando na perda de íons  $K^+$  e saída de componentes celulares e lise celular (Hani *et al.*, 2015).

As equinocandinas têm um mecanismo de ação único, atuando na inibição da síntese da parede celular dos fungos. Esse efeito é alcançado por meio da inibição da enzima (1,3)- $\beta$ -D-glucana sintase, que impede a produção do polímero (1,3)- $\beta$ -D-glucana, um componente essencial da parede celular. Este polímero se liga covalentemente a outro polímero, o (1,6)- $\beta$ -D-glucana, e, em conjunto com a quitina, forma uma intrincada rede tridimensional de microfibrilas. A inibição dessa enzima resulta na interrupção da biossíntese da parede celular, levando à lise celular (Rocha *et al.*, 2021).

### 3.7 Resistência

Depois que é identificado o patógeno que está gerando a infecção, pode ser que a terapia antifúngica escolhida não funcione, pois, os fungos podem desenvolver mecanismos de resistência que impedem a ação dos fármacos. Um desses mecanismos é a resistência clínica, que ocorre quando o fungo é sensível ao antifúngico nos testes *in vitro*, mas não responde ao tratamento no organismo do paciente em razão da incapacidade do antifúngico agir no seu alvo. Geralmente isso está ligado a pacientes com deficiência imunológica, que apresentam neutropenia, a formação de biofilmes em próteses e cateteres, a não aderência do tratamento correto pelo paciente (Vieira; Santos, 2017).

A formação de biofilmes também pode conferir resistência aos antifúngicos (FENG et al., 2020). Isso se deve ao fato das células de *C. albicans* associadas ao biofilme conterem paredes celulares duas vezes mais espessas e possuem a capacidade de secretar matriz extracelular protetora, aumentando a patogenicidade fúngica e a adesão aos tecidos do hospedeiro. Dessa forma, ele atua como uma barreira contra grande parte dos azólicos. Além disso, o biofilme promove a regulação positiva das bombas de efluxo e o sequestro do medicamento antifúngico (SHARMA et al., 2019).

Outro tipo de resistência é a microbiológica que pode ser intrínseca ou adquirida. A resistência intrínseca é uma característica fenotípica de dada espécie de microrganismo que concede a ele a resistência inata antes do seu contato com o antifúngico e a resistência adquirida acontece em microrganismos que sofreram mutação depois da exposição ao antifúngico e ocorreu a seleção, sobrevivência e multiplicação daqueles mutantes resistentes (Vieira; Santos, 2017).

#### 4 METODOLOGIA

O presente trabalho é uma revisão narrativa da literatura onde foram delineados os seguintes passos: 1) Escolha do tema; 2). Busca na literatura; 3) Seleção de fontes; 4) Leitura transversal; 5) Redação e análises dos dados.

Essa busca ocorreu nas bases de dados PubMed, ScienceDirect, Scielo, BVS e periódico CAPES utilizando os descritores: candidemia no Brasil, infecção sistêmica de *candida*, candidíase nosocomial, candidemia. Foram contemplados os estudos publicados no período entre os anos de 2018 a 2021 no idioma português e inglês, onde foram encontrados 756 artigos.

Como critério de inclusão foram analisados apenas os estudos realizados no Brasil com metodologia que forneciam informações como a prevalência de espécies, o tratamento, a resistência e a taxa de mortalidade para ser possível relacionar e comparar os estudos.

Foram excluídos estudos de *Candida* que não apresentavam dados sobre candidemia, pesquisas realizadas fora do Brasil ou que não tinham relação com o proposto, além de pesquisas publicadas fora do tempo escolhido para a revisão.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da busca realizada nas bases de dados, foram escolhidos 11 estudos publicados nos últimos cinco anos com casos de candidemia no Brasil. No quadro 1 está descrito o compilado das informações encontradas nos artigos.

**Quadro 1 - Dados encontrados na revisão dos casos de candidemia entre os anos de 2018 a 2021 no Brasil**

Artigo	Autores/ano de publicação	Local de estudo	Espécies	Faixa Etária	Tratamento	Resistência	Mortalidade
1. Tendências seculares da candidemia em um hospital universitário terciário brasileiro	Braga <i>et al.</i> , 2018	Hospital Universitário da Universidade Federal do Rio de Janeiro	37,5% <i>C. albicans</i> 28,1% <i>C. tropicalis</i> 18,4% <i>C. parapsilosis</i> 6,9% <i>C. glabrata</i>	Mediana de idade 56 anos	78,1% dos 331 pacientes utilizaram antifúngicos e a quantidade de pacientes que receberam tratamento aumentou ao longo dos períodos. A terapia primária foi modificada ao longo dos três períodos (1996–2002; 2003–2009; 2010–2016), houve uma grande diminuição do uso da anfotericina B (47,4%-14,8%-11,9%) e o aumento no uso de equinocandinas (0%-2,8%-49,1%), o uso de azóis aumentou no 2º período de	-	A mortalidade durante 30 dias foi de 58,9% e não alterou significativamente e durante o estudo. A variação de idade na mortalidade foi de 41,7% em crianças, 51,5% em adultos e 68,8% em idosos. Dos 88 pacientes que não receberam tratamento, 75

					48,7% para 64,8% e diminuiu no 3º para 39%		morreram com mediana de 2 dias
2. Avaliação da infecção da corrente sanguínea por <i>Candida</i> e utilização de antifúngicos em um hospital terciário	Marins <i>et al.</i> , 2018	Hospital terciário privado em São Paulo	36,5% <i>C. albicans</i> 22,6% <i>C. parapsilosis</i> 21,7% <i>C. glabrata</i> 11,3% <i>C. tropicalis</i> 4,3% <i>C. krusei</i> 1,7% <i>C. guilliermondii</i>	Idade média de 68 anos	Fluconazol 42,6% Micafungina 35,7% Caspofungina 24,3% A classe de antifúngicos mais utilizada foi a das equinocandinas 62,6%	Não se analisou mudança nas susceptibilidades antifúngicas ao longo dos anos neste estudo	Metade dos pacientes vieram a óbito (51,3%)
3. Tempo de remoção do cateter na candidemia e mortalidade	Nucci <i>et al.</i> , 2018	Rio de Janeiro	37,2 % <i>C. albicans</i> 26,7% <i>C. tropicalis</i> 19,3% <i>C. parapsilosis</i> 7,0% <i>C. glabrata</i>	Idade média 56 anos (intervalo de 12 - 92 anos) e 53,7% eram do sexo masculino	Fluconazol 57,5% Anfotericina B 26,4% Equinocandinas 5,2% Voriconazol em 1 paciente	-	Dos 73 pacientes que não fizeram uso de nenhuma terapia 63 (86,3%) vieram a óbito antes do diagnóstico de candidemia

4. Incidência e perfil de suscetibilidade de candidemias de um hospital público em Mato Grosso do Sul, Brasil	Canassa; Cruz, 2019	Hospital público na cidade de Campo Grande/MS	33,3% <i>C. albicans</i> 24,5% <i>C. parapsilosis</i> 20% <i>C. tropicalis</i> 16,3% <i>C. glabrata</i> 5,9% <i>Candida</i> spp.	15,6% crianças 41% eram adultos 43% idosos	Anfotericina B Caspofungina Micafungina Fluconazol Voriconazol Fluocitosina	Entre os azóis houve casos de suscetibilidade reduzida em <i>C. albicans</i> , <i>C. Tropicalis</i> e <i>C. parapsilosis</i> .  Uma cepa de <i>C. parapsilosis</i> apresentou resistência a fluocitosina.  Uma cepa de <i>Candida</i> spp. foi resistente à caspofungina.  Com a anfotericina B houve uma cepa de <i>C. parapsilosis</i> resistente	-
5. Epidemiologia e fatores prognósticos da candidemia nosocomial no Nordeste do	Medeiros <i>et al.</i> , 2019	Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL), Natal/RN	35,3% <i>C. albicans</i> 27,4% <i>C. tropicalis</i> 21,6% <i>C. parapsilosis</i>	A faixa etária predominante variou de	Anfotericina B Fluconazol Itraconazol Micafungina	Baixa resistência ao fluconazol (5,1%), não houve resistência a anfotericina B,	A taxa de mortalidade em 7 dias foi de 33,8% e em 30 dias foi de 55,9%

Brasil: um estudo retrospectivo de seis anos			11,8% <i>C. glabrata</i>	61 a 70 anos		micafungina ou itraconazol. 20,5% dos isolados de <i>Candida</i> foram SDD ao fluconazol e 7,7% ao itraconazol	
6. Candidemia em hospital público do Nordeste do Brasil: características epidemiológicas e fatores de risco em pacientes críticos	Silva <i>et al.</i> , 2019	Nordeste	60% <i>C. não-albicans</i> 38,4% <i>C. albicans</i>	A idade média foi de 64 anos, com mediana de 67 anos	98,4% dos pacientes utilizaram antibioticoterapia de largo espectro, 83% usaram três ou mais tipos de antibióticos. Antifúngicos foram usadas em 48,3% dos pacientes, fluconazol foi o antifúngico mais empregado (34,4%), micafungina (31%), anfotericina B (10,3%). A terapia com corticoides foi aplicada em 51,6% dos pacientes durante o internamento na UTI	-	O óbito foi registado em 80% dos casos
7. Fatores de risco associados à mortalidade entre pacientes que tiveram candidemia em	Alves <i>et al.</i> , 2020	Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia	43,7% <i>C. albicans</i> 21,3% <i>C. tropicalis</i> 16,5% <i>C. parapsilosis</i>	-	85,4% fluconazol	-	A taxa bruta de mortalidade foi de 54,6%

um hospital universitário		(Minas Gerais)	8,5% <i>C. glabrata</i> 4,0% <i>C. Krusei</i> <i>C. lusitaniae</i> <i>C. famata</i> <i>C. guilliermondii</i>				
8. Perfil epidemiológico das leveduras sistêmicas em Unidades de Terapia Intensiva de hospitais públicos da cidade do Recife–PE, Brasil	Rocha <i>et al.</i> , 2020	Recife/PE	32,1% <i>C. tropicalis</i> 28,5% <i>C. albicans</i> 16% <i>C. parapsilosis</i> 7,1% <i>C. glabrata</i> 1,7% <i>C. norvegensis</i>	Gênero masculino, com faixa etária superior a 60 anos	-	Caso de <i>C. norvegensis</i> foi tratado com anfotericina B, pois o fluconazol foi ineficaz	-
9. Candidemia em Hospital Universitário do Triângulo Mineiro: Estudo prospectivo	Aguiar <i>et al.</i> , 2021	Hospital de Clinicas de Uberlândia - HCU	Dos 126 isolados: 41 <i>C. albicans</i> (32,5%) 27 <i>C. tropicalis</i> (21,4%) 18 <i>C. glabrata</i> (14,3%)	A maior parte dos pacientes era do sexo masculino (65%), sendo os mais acometidos com idades	85% fluconazol 37% equinocandinas (22% monoterapia e 16% combinado com fluconazol)	Excluindo os casos de resistência intrínseca de <i>C. krusei</i> ao fluconazol, foi possível observar apenas uma pequena parcela de isolados (5%) resistente aos antifúngicos testados,	Pacientes que não receberam tratamento antifúngico e aqueles em que este foi iniciado após 48 horas do diagnóstico da infecção apresentaram

			<p>17 <i>C. parapsilosis</i> (13,5%)</p> <p>10 <i>C. krusei</i> (7,9%)</p> <p>3 <i>C. kefyr</i> (2,4%)</p> <p>3 <i>C. lusitaneae</i> (2,4%)</p> <p><i>C. pelliculosa</i></p> <p><i>C. guilliermondii</i></p> <p>2 <i>C. orthopsilosis</i></p> <p>1 <i>C. dubliniensis</i>.</p>	superiores a 70 anos		principalmente <i>C. krusei</i> e <i>C. glabrata</i>	menor sobrevivência. A mortalidade foi de 56 %
10. Aspectos clínicos e epidemiológicos da Candidemia em oito centros médicos do estado do Paraná, Brasil: Rede Paranaense de Candidemia	Oliveira <i>et al.</i> , 2021	8 hospitais no estado do Paraná	<p>49% <i>C. albicans</i></p> <p>23% <i>C. parapsilosis</i></p> <p>15% <i>C. tropicalis</i></p>	Grupo de estudo foi composto por 70 adultos (mediana 46 anos) e 30 pacientes pediátricos (mediana de 7,5 meses)	Anfotericina B foi mais utilizada em criança e as equinocandinas em adultos	<p>Isolados de <i>C. albicans</i>, <i>C. parapsilosis</i> e <i>C. tropicalis</i> são suscetíveis a todos os antifúngicos testados.</p> <p><i>C. krusei</i> resistente ao fluconazol, mas suscetíveis aos demais antifúngicos.</p> <p><i>C. glabrata</i> considerada</p>	A taxa de mortalidade durante os 30 dias foi de 48%

						dependente da dose suscetível ao fluconazol, mas suscetível a anidulafungina e anfotericina B	
11. Perfil de suscetibilidade antifúngica de isolados clínicos de <i>Candida</i> de 22 hospitais do Estado de São Paulo, Brasil	Rodrigues <i>et al.</i> , 2021	22 hospitais do estado de São Paulo	36,8% complexo <i>C. parapsilosis</i> 29,1 % do complexo <i>C. albicans</i> 9,7% <i>C. glabrata</i> 4,2% complexo <i>C. haemulonii</i> 1,2% <i>C. guilliermondii</i> 14,6% <i>C. tropicalis</i> 2,8% <i>C. krusei</i> 0,7% <i>C. kefyr</i> 0,7% <i>C. pelliculosa</i> .	-	Fluconazol Voriconazol Caspofunginas Anidulafungina Micafungina Anfotericina B	Anfotericina B: <i>C. duobushaemulonii</i> . Fluconazol: <i>C. parapsilosis s.s.</i> (6,4%), <i>C. glabrata s.s.</i> (28,6%), <i>C. guilliermondii s.s.</i> (50%) e CIM elevados para <i>C. haemulonii var. vulnera</i> (100%) e <i>C. duobushaemulonii</i> . Voriconazol: <i>C. krusei</i> (25%), <i>C. guilliermondii s.s.</i>	-

						<p>(50%) e isolados de <i>C. glabrata s.s.</i> (28,6%). Quatro cepas de <i>C. glabrata s.s.</i> (28,6%), uma de <i>C. tropicalis</i> (4,8%) e uma de <i>C. guilliermondii s.s.</i> (50%) exibiram CIMs elevados tanto para fluconazol quanto para voriconazol</p>	
--	--	--	--	--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

(-) Dado não disponível no estudo

CIM – Concentração Inibitória Mínima

**Fonte:** Dados da revisão, 2023.

Apesar da ascensão de outras espécies de *Candida*, a *C. albicans* apresentou predominância em 8 dos 11 estudos revisados. Apenas 3 estudos (Silva *et al.*, 2019; Rocha *et al.*, 2020; Rodrigues *et al.*, 2021) trouxeram outras espécies como predominantes, o que concorda com a ideia de Doi (2016) que relata que embora a *C. albicans* ainda seja apontada como o principal patógeno associado a candidemia, as infecções por espécies não-*albicans* vêm aumentando.

Na análise dos dados encontrados, nove estudos apontaram a população idosa do sexo masculino é a mais acometidas com candidemia o que se aplica ao perfil dos hospitais estudados, bem como o fato dos idosos geralmente possuem fatores de risco como imunossenescência, polifarmácia, morbidades. Alves *et al.*, 2020, afirma que pacientes internados por muito tempo em tratamento com antimicrobianos, imunossupressores, nutrição parenteral e procedimentos invasivos são geralmente acometidos com episódios de candidemia. Normalmente, a candidemia possui diagnóstico e tratamento difíceis, além de uma elevada taxa de mortalidade. No Brasil, os dados de incidência da candidemia varia de 0,91 a 2,49 por 1.000 internações

O tratamento da candidemia é feito com antifúngicos, a maior parte dos estudos traziam informações acerca da terapia utilizada. A utilização de azólicos, como o fluconazol, ainda é muito vista no Brasil como primeira escolha. Apesar disso, estudos apresentam a prevalência de outros fármacos como é o caso de Oliveira *et al.* (2021) que retrata a utilização de anfotericina B para criança e equinocandinas em adultos. Braga *et al.*, 2018, mostram um aumento no uso das equinocandinas e uma diminuição no uso de anfotericina B e fluconazol durante os seus três períodos de estudo.

Pelo seu uso prolongado e muitas vezes empírico, as cepas geralmente apresentam resistência ao fluconazol. Como é o caso relatado por Oliveira *et al.* (2020) em que a *C. krusei* apresentou resistência ao fluconazol e a *C. glabrata* é suscetível a dose dependente do fluconazol. Medeiros *et al.* (2019) retrata uma baixa resistência ao fluconazol, mas uma suscetibilidade de 20,5% a dose dependente do fluconazol e 7,7% ao itraconazol. Canassa e Cruz (2019), mencionam a suscetibilidade reduzida de azóis em *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. parapsilosis*.

Em 2019, Canassa e Cruz, apresentaram casos de suscetibilidade reduzida em *C. albicans*, *C. Tropicalis* e *C. parapsilosis* para o uso de Azóis, além de uma cepa de *C. parapsilosis* que apresentou resistência a fluocitosina, *Candida* spp. resistente à caspofungina e *C. parapsilosis* resistente a anfotericina B. O que diverge dos resultados encontrados por Oliveira e colaboradores, 2021, que relataram *C. krusei* como resistente ao fluconazol, mas

suscetíveis aos demais antifúngicos; *C. glabrata* como dependente da dose suscetível ao fluconazol, mas suscetível a anidulafungina e anfotericina B. Enquanto que os isolados de *C. albicans*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* foram suscetíveis a todos os antifúngicos testados.

Nota-se uma alta taxa de mortalidade, com percentual médio de  $61,4 \pm 13,9\%$ , variando de 48% no Paraná (Oliveira *et al.*, 2021) a 86,3% no Rio de Janeiro (Nucci *et al.*, 2018), principalmente nos pacientes em que é feito o diagnóstico tardio ou que não utilizaram antifúngicos. Em Alves *et al.* (2020) 9,5% dos pacientes realizaram o tratamento para candidemia e faleceram antes ou no mesmo dia do resultado positivo da hemocultura para *Candida* spp.

A análise feita por Aguiar *et al.* (2021) relata que os pacientes que não fizeram tratamento ou realizaram apenas 48 horas após o diagnóstico apresentaram maior óbito. Esses dados vão de encontro ao fato mencionado por Andrade *et al.* (2022) sobre a dificuldade no método diagnóstico que na maioria das vezes é tardio devido as técnicas normalmente utilizadas, implicando em um longo tempo para início do tratamento e conseqüentemente aumentando a taxa de mortalidade.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar do aumento da incidência nos casos de variadas espécies de *Candida*, a *Candida albicans* ainda é a prevalente. Em 45,45% dos estudos o tratamento mais utilizado foi o Fluconazol. O fluconazol é o fármaco com mais espécies resistentes, sendo relatado em 54,54% das pesquisas. Ainda que existam boas opções de tratamentos disponíveis, a taxa de mortalidade é alta, percentual médio de  $61,4 \pm 13,9\%$ .

Ainda que o Brasil possua grande território, os resultados encontrados nas pesquisas são parecidos. Faz-se muito importante a realização desse tipo de pesquisa para traçar um perfil epidemiológico ajudando na prevenção da candidemia e no seu manejo quando necessário.

## REFERÊNCIAS

- ALMEIDA JUNIOR, J. N.; FRANCISCO, E. C.; HAGEN, F. BRANDÃO, I. B.; PEREIRA, F. M.; DIAS, P. H. P.; COSTA, M. M. M.; JORDÃO, R. T. S.; GROOT, T.; COLOMBO, A. L. Emergence of *Candida auris* in Brazil in a COVID-19 intensive care unit. **Journal of Fungi**, v. 7, n. 3, p. 220, 2021.
- ALVES, P. G. V.; MELO, S. G. O.; BESSA, M. A. S.; BRITO, M. O.; MENEZES, R. P.; ARAUJO, L. B.; PENATTI, M. P. A.; PEDROSO, R. S.; RODER, D. V. D. B. Risk factors associated with mortality among patients who had candidemia in a university hospital. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, 2020.
- BAPTISTA, K. C. C.; NASCIMENTO, K. F.; SOUZA, S. J. P.; BURCI, L. M.; SILVA, F. B. Infecções hospitalares por *Candida* sp. em pacientes internados em UTI. **Revista Gestão & Saúde**, v. 22, n. 2, p. 66-81, 2020.
- BRAGA, P. R.; CRUZ, I. L.; ORTIZ, I.; BARREIROS, G.; NOUER, S. A.; NUCCI, M. Secular trends of candidemia at a Brazilian tertiary care teaching hospital. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 22, p. 273-277, 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Candidíase Sistêmica**, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/candidiase-sistematica>. Acesso em: 10 de outubro de 2023.
- CAMPINHO, L. C. P.; SANTOS, S. M. V.; AZEVEDO, A. C. Probióticos em mulheres com candidíase vulvovaginal: qual a evidência. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, v. 35, n. 6, p. 465-468, 2019.
- CANASSA, A. L.; CRUZ, D. T. Incidência e perfil de suscetibilidade de candidemias de um hospital público em Mato Grosso do Sul, Brasil. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde/Brazilian Journal of Health Research**, v. 21, n. 4, p. 110-117, 2019.
- CASTANHEIRA, M.; MESSER, S. A.; RHOMBERG, P.R.; PFALLER, M. A. Padrões de suscetibilidade antifúngica de uma coleção global de isolados fúngicos: resultados do Programa de Vigilância Antifúngica SENTRY (2013). **Microbiologia diagnóstica e doenças infecciosas**, v. 85, n. 2, p. 200-204, 2016.
- CORTÉS, J. A.; RUIZ, J. F.; MELGAREJO-MORENO, L. N.; LEMOS, E. V. Candidemia na Colômbia. **Biomédica**, v. 40, n. 1, pág. 195-207, 2020.
- DOI, A. M.; PIGNATARI, A. C. C.; EDMOND, M. B.; MARRA, A. R.; CAMARGO, L. F. A.; SIQUEIRA, R. A.; MOTA, V. P.; COLOMBO, A. L. Caracterização epidemiológica e microbiológica da candidemia nosocomial em um programa nacional de vigilância brasileiro. **PloS um**, v. 1, pág. e0146909, 2016.
- DU, H.; BING, J.; HU, T.; ENNIS, C. L.; NOBILE, C. J.; HUANG, G. *Candida auris*: epidemiologia, biologia, resistência antifúngica e virulência. **Patógenos PLoS**, v. 16, n. 10, p. e1008921, 2020.

FENG, W. et al., Mrr2 mutations and upregulation are associated with increased fluconazole resistance in *Candida albicans* isolates from patients with vulvovaginal candidiasis. *Lett. Appl. Microbiol.*, [s.l.], v.70, n.2, p.95-101, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31705810/>.

FONSECA, J. M.; HEIJDEN, I. M. V. D. Automação no laboratório de microbiologia. **Arquivo Brasileiro de Ciências da Saúde Health Sciences**, v. 44, n. 2, 2019.

HANI, U.; SHIVAKUMAR, H. G. VAGHELA, R.; OSMANI, A. M.; SHRIVASTAVA, A. Candidíase: uma infecção fúngica - desafios atuais e avanços na prevenção e tratamento. **Distúrbios Infeciosos-Alvos de Drogas (anteriormente Atuais Alvos de Drogas-Distúrbios Infeciosos)**, v. 15, n. 1, p. 42-52, 2015.

KESSLER, S. Q. S.; LANG, P. M.; DAL-PIZZOL, T. S.; MONTAGNER, F. Resistance profiles to antifungal agents in *Candida albicans* isolated from human oral cavities: systematic review and meta-analysis. **Clinical Oral Investigations**, v. 26, n. 11, p. 6479-6489, 2022.

LAZO, V.; HERNÁNDEZ, G.; MÉNDEZ, R. Candidiasis sistémica en pacientes críticos, factores predictores de riesgo. **Horizonte Médico (Lima)**, v. 18, n. 1, p. 75-85, 2018.

LONE, S. A.; AHMAD, A. *Candida auris*—the growing menace to global health. **Mycoses**, v. 62, n. 8, p. 620-637, 2019.

MARINS, T. A.; MARRA, A. R.; EDMOND, M. B.; MARTINO, M. D. V.; YOKOTA, P. K. O.; MAFRA, A. C. C. N.; DURÃO JUNIOR, M. S. Evaluation of *Candida* bloodstream infection and antifungal utilization in a tertiary care hospital. **BMC infectious diseases**, v. 18, p. 1-13, 2018.

MEDEIROS, M. A. P.; MELO, A. P. V.; BENTO, A. O.; SOUZA, L. B. F. C.; BEZERRA NETO, F. A.; GARCIA, J. B. L.; ALVES, D. L. Z.; FRANCISCO, E. C.; MELO, A. S. A.; CHAVES, G. M. Epidemiology and prognostic factors of nosocomial candidemia in Northeast Brazil: A six-year retrospective study. **PLoS One**, v. 14, n. 8, p. e0221033, 2019.

MELO, I. S. F.; ASSIS, E. C.; AZEVEDO, M. B.; BARBOSA, T. S. S.; ALMEIDA, M. M. *Candida* sp., uma breve revisão bibliográfica. **RECISATEC-REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA**, v. 2, n. 5, p. e25129-e25129, 2022.

NUCCI, M.; BRAGA, P. R.; NOUER, S. A.; ANAISSIE, E. Time of catheter removal in candidemia and mortality. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 22, p. 455-461, 2018.

OLIVEIRA, C. S.; COLOMBO, A. L.; FRANCISCO, E. C.; LIMA, B.; GANDRA, R. F.; CARVALHO, M. C. P.; CARRILHO, C. M. D. M.; PETINELLI, R.; PELISON, M.; HELBEL, C.; CZELUSNIAK, G.; MORALES, H. M. P.; PEROZIN, J. S.; PINHEIRO, R. L.; COGNIALLI, R.; BRENDA, G. L.; QUEIROZ-TELLES, F. Aspectos clínicos e epidemiológicos da Candidemia em oito centros médicos do estado do Paraná, Brasil: Rede Paranaense de Candidemia. **Revista Brasileira de Moléstias Infeciosas**, v. 25, 2021.

PAPPAS, P. G.; LIONAKIS, M. S.; ARENDRUP, M. C.; OSTROSKY-ZEICHNER, L.; KULLBERG, B. J. Invasive candidiasis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, n. 1, p. 1-20, 2018.

PERANTONI, L. M.; FERNANDES, Geisiany Maria de Queiroz. Evolução das técnicas diagnósticas em microbiologia clínica. **Saluvista**, v. 38, n. 2, p. 529-542, 2019.

ROCHA, A. P. S.; NUNES, M.; SANTOS, F. A. G.; ARAUJO NETO, L. N.; OLIVEIRA, T. F.; ALVES, A. I. S.; ANDRADE, M. C. L.; BUONAFINA-PAZ, M. D. S. Perfil epidemiológico das leveduras sistêmicas em Unidades de Terapia Intensiva de hospitais públicos da cidade do Recife-PE, Brasil. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 6, p. 19098-19111, 2020.

ROCHA, W. R. V.; NUNES, L. E.; NEVES, M. L. R.; XIMENES, E. C. P. A.; ALBUQUERQUE, M. C. P. A. Gênero *Candida* - Fatores de virulência, Epidemiologia, Candidíase e Mecanismos de resistência. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 4, p. e43910414283-e43910414283, 2021.

RODRIGUES, D. D.; SILVA, M. F. C.; BICALHO, P. H. N.; SOUSA, M. A. B.; RICCI, N. D.; ALMEIDA, I. N. Avaliação da frequência de espécies de *Candida* isoladas em secreções vaginais e do perfil de susceptibilidade a antifúngicos. **REVISTA CIENTÍFICA DA FAMINAS, [S. l.]**, v. 15, n. 2, 2020.

RODRIGUES, D. K.B.; BONFIETTI, L. X.; GARCIA, R. A.; ARAUJO, M. R.; RODRIGUES, J. S.; GIMENES, V. M. F.; MELHEM, M. S. C. Perfil de suscetibilidade antifúngica de isolados clínicos de *Candida* de 22 hospitais do Estado de São Paulo, Brasil. **Revista Brasileira de Pesquisa Médica e Biológica**, v. 54, 2021.

SILVA, C. J. A.; MALTA, D. J. N. A importância dos fungos na biotecnologia. **Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde-UNIT-PERNAMBUCO**, v. 2, n. 3, p. 49-49, 2016.

SILVA, R. B.; NEVES, R. P.; HINRICHSEN, S. L.; LIMA-NETO, R. G. Candidemia em hospital público do Nordeste do Brasil: características epidemiológicas e fatores de risco em pacientes críticos. **Revista Iberoamericana de Micologia**, v. 4, pág. 181-185, 2019.

SILVA NETO, I. F.; RICARDINO, I. E. F.; DUARTE, M. B. S. Características Epidemiológicas da Levedura Emergente *Candida auris*. **UNICIÊNCIAS**, v. 25, n. 2, p. 120-124, 2021.

SHARMA, J. et al. Linking Cellular Morphogenesis with Antifungal Treatment and Susceptibility in *Candida* Pathogens. *Journal of fungi*, Basel, v.5, n.1 p.17, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6463059/>.

SOARES, D. M.; LIMA, E. O.; SOARES, D. M. M.; SILVA, N. F.; COSTA, N. G. M.; FARIA, F. S. E. D. V.; RODRIGUEZ, A. F. R. Candidíase vulvovaginal: uma revisão de literatura com abordagem para *Candida albicans*. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 25, n. 1, p. 28-34, 2018.

SULE, H.; KUMURYA, A. S.; SHEMA, F. B. Candidiasis Opportunistic Mycosis within Nigeria: A Review. **UMYU Journal of Microbiology Research (UJMR)**, v. 4, n. 1, p. 77-82, 2019.

TEDILA, H.; ASSEFA, A.; HAJI, F. Candidíase e micose oportunista em humanos. **Novel Research in Microbiology Journal**, v. 3, n. 1, p. 190-203, 2019.

TISALEMA, Y. E. A. **Determinación de los costos del cultivo y antibiograma de secreción faríngea en el área de microbiología del laboratorio de análisis bioquímicos y bacteriológicos.** 2023. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidad Técnica de Ambato/Facultad de Ciencias de la Salud/Carrera Laboratório Clínico.

VIEIRA, A. J. H.; SANTOS, J. I. Mecanismos de resistência de *Candida albicans* aos antifúngicos anfotericina B, fluconazol e caspofungina. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 49, n. 3, p. 235-9, 2017.

WHALEY, S. G.; BERKOW, E. L.; RYBAK, J. M.; NISHIMOTO, A. T.; BARKER, K. S.; ROGERS, P. D. Azole antifungal resistance in *Candida albicans* and emerging non-*albicans Candida* species. **Frontiers in microbiology**, v. 7, p. 2173, 2017.

ZHONG, L.; DONG, Z.; LIU, F.; LI, H.; TANG, K.; ZHENG, C.; WANG, L.; ZHANG, L.; CAI, J.; ZHOU, H.; CUI, W.; GAO, Y.; ZHANG, G. Incidence, clinical characteristics, risk factors and outcomes of patients with mixed *Candida*/bacterial bloodstream infections: a retrospective study. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 21, n. 1, p. 1-13, 2022.