

FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ
NÚCLEO DE PESQUISA E EXTENSÃO ACADÊMICA – NUPEA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

FRANCISCO DAS CHAGAS OLIVEIRA SILVA

**CASOS DE MORTE ASSOCIADO A SEPSE CANDIDÊMICA: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

MOSSORÓ/RN
2020

FRANCISCO DAS CHAGAS OLIVEIRA SILVA

**CASOS DE MORTE ASSOCIADO A SEPSE CANDIDÊMICA: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

Projeto apresentado à Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró (FACENE/RN) como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

ORIENTADOR (A): Ma. Louise Helena de Freitas Ribeiro

MOSSORÓ/RN
2020

Faculdade Nova Esperança de Mossoró/RN – FACENE/RN.
Catalogação da Publicação na Fonte. FACENE/RN – Biblioteca Sant'Ana.

S586c Silva, Francisco das Chagas Oliveira.
Casos de morte associado a sepse candidemica: uma
revisão de literatura / Francisco das Chagas Oliveira Silva. –
Mossoró, 2020.
36f.

Orientadora: Profa. Me. Maria Louise Helena de Freitas
Ribeiro.

Monografia (Graduação em Biomedicina) – Faculdade
Nova Esperança de Mossoró.

1. Candida SPP. 2. Candidemia. 3. Óbito. I. Ribeiro,
Maria Louise Helena de Freitas. II. Título.

CDU 616.934

FRANCISCO DAS CHAGAS OLIVEIRA SILVA

**CASOS DE MORTE ASSOCIADO A SEPSE CANDIDÊMICA: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

Projeto apresentado à Faculdade de Enfermagem
Nova Esperança de Mossoró (FACENE/RN)
como exigência parcial para obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

Aprovado em: 30/11/2020

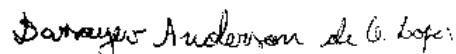
BANCA EXAMINADORA



Prof.: Ma. Louise Helena de Freitas Ribeiro
Orientador, Membro (FACENE/RN)



Prof.: Francisco Vicente de Andrade Neto Membro
(FACENE/RN)



Prof.: Dassayev Anderson de Oliveira Lopes
Membro (FACENE/RN)

RESUMO

A *Candida spp.* corresponde a um gênero caracterizado como o principal grupo de leveduras capaz de desencadear infecções. A infecção por este fungo chama-se candidose e apresenta uma taxa de mortalidade a nível epidemiológico bem elevada, variando de 5% a 71%. A *Candida albicans*. Por exemplo, é o agente de infecções com a maior taxa de mortalidade 5,19%, além de taxas de mortalidade elevadas. As infecções fúngicas invasivas acarretam os maiores custos e aumentos do tempo de internação, tal processo ocorre devido algumas condições que podem comprometer a resposta imune do hospedeiro e acarretar na suscetibilidade às infecções e doenças oportunistas, também, um fator de grande relevância é o uso de antifúngico de forma indiscriminada que acaba resultando em uma resistência fúngica e ocasionando um agravamento do estado de saúde do paciente, levando-o até óbito. Surge assim a necessidade de entender as peculiaridades desta condição, como ocorre a contaminação, a profilaxia e o tratamento. Este estudo foi realizado com o objetivo de reunir mediante pesquisa bibliográfica, os achados da literatura científica que comprovem a incidência de óbito por infecções fúngicas sistêmicas por *Candida spp.* Tratar-se de uma pesquisa de revisão narrativa da literatura referente à análise da mortalidade por candidemia sistêmica que relata dados obtidos das pesquisas científicas já existentes de uma forma sistemática e ampla, contribuindo para a caracterização e divulgação do conhecimento produzido, Como instrumento de coleta de dados, foi utilizado um instrumento como orientação para a seleção dos trabalhos que foram utilizados na redação da revisão de literatura. Os dados foram coletados a partir de leitura da literatura encontrada em bases de dados científico como o SCIELO, BVS, Google acadêmico, os artigos que foram utilizados foram os que se enquadrarem dentro dos critérios de inclusão e exclusão da pesquisa, publicados nos últimos 10 anos de preferência. Foram excluídos os artigos que não está dentro deste período, também os fogem do tema da pesquisa. Foram respeitados os aspectos éticos e legais da pesquisa onde todos os artigos utilizados foram referenciados os devidos autores das pesquisas e assim evitar o plágio. Os resultados analisados foram impactantes, pois mostraram que pacientes com *Candida spp.* podem sim chegar ao óbito, onde se a mesma não for tratada pode gerar casos graves em decorrência da imprudência frente ao tipo de infecção, quando não se dado o devido cuidado que lhes é necessário. Por fim, o estudo contribuiu para esclarecer leitores e população acadêmica e científica do que se trata a candidíase, a importância da busca a assistência, seja em qualquer serviço de saúde, mas sempre estar buscando assistência, tanto preventiva quanto de urgência.

Palavras chave: *Candida spp.* Candidemia. Óbito.

ABSTRACT

Candida corresponds to a genus characterized as the main group of yeasts capable of triggering infection. Infection with this fungus is called candidemia and has a very high epidemiological mortality rate, ranging from 5 to 71%. *Candida* spp., for example, is the agent of infections with the highest mortality rate of 5.19%, in addition to high mortality rates, invasive fungal infections entail the highest costs and increases in the length of hospital stay. conditions that can compromise the host's immune response and lead to susceptibility to infections and opportunistic diseases, also a factor of great relevance is the use of antifungal drugs in an indiscriminate way that ends up resulting in a fungal resistance and causing a worsening of the health state of the patient, even leading him to death. Thus, there is a need to understand the peculiarities of this condition, such as contamination, prophylaxis and treatment. This study was carried out with the objective of gathering, through bibliographic research, the findings of the scientific literature that prove the incidence of death due to systemic fungal infections caused by *Candida* spp. This is a narrative review of the literature regarding the analysis of mortality from systemic candidemia that reports data obtained from existing scientific research in a systematic and comprehensive manner, contributing to the characterization and dissemination of the knowledge produced, as an instrument for collecting data. data, an instrument was used as a guide for the selection of works that were used in the writing of the literature review. Data were collected from reading the literature found in scientific databases such as SCIELO, VHL, Google academic and websites of great importance. The articles that were used were those that fit within the inclusion and exclusion criteria of the research, published in the last 10 years of preference, articles that are not within this period were excluded, they also escape the research theme, the ethical and legal aspects of the research were respected, where all the articles used were referenced the appropriate authors of the research and thus avoid plagiarism. The results analyzed were impressive, as they showed that patients with candida can actually die, where if it is not treated it can generate serious cases due to recklessness due to the type of infection, when they are not given due care. . Finally, the study helped to clarify readers and the academic and scientific population about what candidiasis is about, the importance of seeking assistance, whether in any health service, but always seeking assistance, both preventive and urgent. Therefore, the null hypothesis (H0) of the study was disapproved, since with data published in the scientific literature, and there were articles that portrayed significant deaths due to the infection caused.

Key words: *Candida* spp. Candidemia. Death.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SIRS	SYSTEMIC INFLAMATORY RESPONSE SYNDROME
AIDS	SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA HUMANA
UTI	UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA
SCIELO	SCIENTIFIC ELECTRONIC LIBRARY ONLINE
BVS	BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	07
1.1 JUSTIFICATIVA E PROBLEMATIZAÇÃO.....	08
1.2 HIPÓTESE.....	09
1.3 OBJETIVOS.....	09
1.3.1 Objetivo geral.....	09
1.3.2 Objetivos específicos.....	09
2. REVISÃO DE LITERATURA	10
2.1 O GÊNERO <i>CANDIDA SPP</i>	10
2.2 DOENÇAS CAUSADAS PELO GÊNERO EM ESTUDO.....	12
2.3 PROFILAXIA.....	14
2.4 DIAGNOSTICO CLINICO E LABORATORIAL.....	14
2.5 TRATAMENTO.....	16
3. CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS	18
3.1 TIPO DE PESQUISA.....	18
3.2 LOCAL DA PESQUISA.....	18
3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	18
3.4 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....	19
3.5 PROCEDIMENTO PARA COLETA DE DADOS.....	19
3.6 ANÁLISE DOS DADOS.....	19
3.7 ASPECTOS ÉTICOS.....	19
3.7.1 RISCOS E BENEFÍCIOS.....	19
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	20
4.1 PRINCIPAIS GRUPOS DE <i>CANDIDA SPP</i> . QUE LEVAM A OBITO.....	20
4.2 FATORES FISIOLÓGICOS DE PACIENTES COM <i>CANDIDA SPP</i>	22
4.3 VULNERABILIDADE A INFECÇÃO POR <i>CANDIDA SPP</i>	24
4.4 RELEVANCIA DAS INFECÇÕES POR <i>CANDIDA SPP</i>	24
4.5 ANTIFÚNGICOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE <i>CANDIDA SPP</i>	25
4.6 TAXAS DE SOBREVIVENCIA E MORTALIDADE.....	37
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	30
REFERÊNCIAS	32
APÊNDICES	37

1. INTRODUÇÃO

A *Candida spp.* corresponde a um gênero que caracteriza-se como o principal grupo de leveduras que desencadeia infecções oportunistas em seres humanos abrangendo aproximadamente 200 diferentes espécies onde cerca de 10% estão associadas às infecções. Colonizam como preferência a estrutura de mucosas do trato gastrointestinal e urogenital, sem demonstrar nenhum sintoma da doença. Todavia, se manifesta quando há uma ruptura no balanço normal da microbiota ou se o sistema imunológico do hospedeiro encontra-se comprometido, quando transmitida através do ato sexual é identificada pela observação de blastoconídios, pseudo-hifas (às vezes hifas verdadeira) e eventualmente clamidoconídios (*C. albicans* e *C. dubliniensis*) (GIOLO et al, 2010).

A infecção por *Candida spp.* dá-se o nome de candidíase. Esta quando atinge grandes proporções, pode desenvolver um quadro de sepse. E toda esta situação proveniente da relação de interação entre às múltiplas possibilidades de contato entre homem e microrganismos, no caso a *Candida spp.*, ocasionando os processos denominados: infecção, SIRS, sepse, sepse grave, choque séptico e disfunção de múltiplos órgãos e sistema. (SIQUEIRA, BATISTA, 2011).

É considerável também notar a relação do agente etiológico com a situação saúde doença do hospedeiro (idade e gravidade das comorbidades) e aspectos relacionados com a terapêutica antifúngica (profilaxia prévia, fármaco escolhido e precocidade do seu início). A nível de entendimento, as taxas de mortalidade estão em nível epidemiológico e são descritos na literatura variando de 5 a 71%. Em estudos americanos e europeus, *Candidas spp.* é o agente de infecções nosocomiais da corrente sanguínea com a maior taxa de mortalidade 5,19%. Para além de taxas de mortalidade elevadas, as infecções fúngicas invasivas acarretam os maiores custos e aumentos do tempo de internação. Nos Estados Unidos, chega-se à conclusão de que cada caso de infecção por *Candida spp.* resulte em 3 a 13 dias adicionais de permanência no hospital. Em uma pesquisa realizada no Reino Unido a candidemia associou-se, em média, a um aumento do tempo de permanência em UTI's de 5,6 dias, destacando assim seu potencial de gravidade (TOPA; 2014).

As diferenças entre espécies de *Candida spp.* caracterizam a necessidade de identificar a espécie da levedura presente no hospedeiro, bem como também analisar a susceptibilidade destes microrganismos isolados aos principais antifúngicos. Esse procedimento é primordial para propiciar a escolha da melhor abordagem terapêutica a

ser adotada para o paciente infectado. Porém observa-se que mesmo assim a resistência aos antifúngicos entre as espécies de *Candida spp.* Essa resistência pode ser clínica ou *in vitro*. A clínica pode ser em decorrência do baixo nível do fármaco no tecido e no sangue, devido a associação entre os fármacos ou à imunodepressão do paciente. A resistência *in vitro* por sua vez pode ser do tipo secundária, onde as cepas resistentes foram selecionadas em virtude do prévio contato com o antifúngico. É consenso que a resistência ao fármaco depende da interação entre o hospedeiro, fármaco e fungo (DEMITO et al, 2012).

1.1 JUSTIFICATIVA E PROBLEMATIZAÇÃO

A presente pesquisa justifica-se uma vez que contribuirá para a otimizar o entendimento sobre as diversas manifestações da candidemia e suas características, visto que reunirá informações relevantes sobre a temática presente em diversos estudos e assim agregar conhecimento sobre o no tema a comunidade científica. Diante do exposto, surgiu a seguinte questão norteadora: qual a incidência de mortes decorrentes de *Candida spp.*?

Devido as emergentes incidências e, relevâncias clínicas das *Candida spp.* nos serviços de saúde, necessita-se de estudos que se discuta a etiologia e virulência com dados infecciosos, observando-se cautelosamente os protocolos de diagnóstico laboratorial para tratamentos (RODRIGUES et al,2011).

As infecções fúngicas atualmente constituem uma crescente problemática na saúde pública, devido a sua incidência ter aumentado nas últimas décadas, dentre elas nos ambientes hospitalares. Sendo a alta taxa de morbidade e mortalidade provocada por esta patologia nos últimos anos. (GARCIA RUIZ et al, 2004, ALANGADEN, 2011).

Há espécies de *Candida spp.* resistentes a agentes antifúngicos, representando um importante desafio na medicina, principalmente em concepções estratégicas a terapias e profilaxia. Existem espécies de *Candida spp.* resistentes a dois ou três antifúngicos que dificultam as opções de terapias. Dentre as *Candida spp.* a espécie *Candida albicans* é a mais incidente (SILVA et al, 2007).

Apesar dos tratamentos das *Candida spp.*, ocorre uma taxa muito alta de mortalidade, sendo 15% a 25% em adultos e 10% a 15% crianças. (CASTON OSÓRIO et al 2008, ALANGADEN, 2011). A quarta maior causa de infecções nosocomiais da corrente sanguínea no Brasil são dos gêneros *Candida spp.*, com incidências de 2,49 casos de mil internações nos hospitais e com uma mortalidade de 54% (MEDEIROS; LOTT; COLOMBO et al, 2007). A alta percentualidade de mortes se deve aos diagnósticos

tardios e a gravidade das co-morbidades (COLOMBO; GUIMARÃES; 2003; PAPPAS; REX; LEE; et al 2003; FRANÇA 2006).

1.2 HIPÓTESE

H0: De acordo com dados publicados na literatura científica, não há índice de evolução ao óbito em pacientes acometidos por candidemia sistêmica.

H1: De acordo com dados publicados na literatura científica, é possível afirmar que pode haver algum aumento no índice de evolução ao óbito em pacientes acometidos por candidemia sistêmica.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo Geral

Realizar uma pesquisa bibliográfica reunindo achados da literatura científica que comprovem a incidência de óbito por infecções fúngicas sistêmicas por *Candida spp.*

1.3.2 Objetivos Específicos

- Listar as principais espécies de *Candida spp.* levam o paciente ao óbito;
- Identificar quais fatores fisiológicos do paciente corroboram para o desenvolvimento da candidemia;
- Listar os antifúngicos utilizados no tratamento de candidemia;
- Descrever as taxas de sobrevivência e mortalidade após o acometimento por candidíase sistema no ambiente hospitalar.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 O GÊNERO CANDIDA

A *Candida spp.* é um grupo de fungos onde certos agentes causais podem desenvolver a candidemia. Esse gênero se hospeda naturalmente no homem, sendo encontrado em diversas partes de seu organismo, nas mucosas, pele, trato gastrintestinal, e no aparelho genital. Em casos de doenças como doenças crônicas ou quadro de imunodeficiência, há uma grande possibilidade de se desenvolver a candidíase em diversos sítios anatômicos, gerando um quadro mais grave da saúde do paciente e até mesmo sepse (RODRIGUES et al, 2011).

A sepse pode ser classificada como uma síndrome de resposta inflamatória, sendo desencadeada por agentes agressores estando associada à infecção sistêmica. Estudos revelam que a sepse foi evidenciada em 1914, pela primeira vez, onde revelam a relação direta entre a presença de micro-organismos na corrente sanguínea e o surgimento de alguns sinais e sintomas sistêmicos resultantes dessa infecção. Desde então a sepse é entendida como uma síndrome clínica melhor definida como síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) cujo a mesma está associada a infecção. Lembrando que seu diagnóstico torna se de uma condição muito difícil, em especial os pacientes graves cujas doenças são complexas e que fazem uso de medicações constante de antimicrobianos (BOECHAT et al, 2010).

Em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) a sepse ainda representa um grande problema de saúde pública, sendo um obstáculo considerável e crescente aos cuidados de saúde. No Brasil, encontra-se como umas das patologias mais graves, é a segunda principal causa de mortalidade em UTI, geralmente isso se dá em virtude de tratamentos mais agressivos e maior tempo de hospitalização resultando no aumento da incidência de sepse. Além disso, algumas condições podem comprometer a resposta imune do hospedeiro e acarretar na suscetibilidade às infecções, podemos citar: o envelhecimento da população, procedimentos invasivos, pacientes imunossuprimidos portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV), uso de agentes imunossupressores e citotóxicos, estado de desnutrição, etilismo, diabetes mellitus dentre outros (BARROS et al, 2016).

A infecção séptica por *Candida spp.* (candidemia) é identificada como um grande problema nos hospitais terciários em todo o mundo, principalmente em UTI, e apesar do desenvolvimento nas práticas médicas, a candidíase quando presente no sangue do paciente é uma complicação infecciosa de diagnostico difícil e que resulta em diversas consequências

como: aumento dos gastos hospitalares e elevados índices de mortalidade. Nos Estados Unidos há incidências de até 2,4 condições de candidemia por 1.000 admissões hospitalares. Na Europa encontra-se taxas que variaram de 0,2-1,87 por 1.000 admissões, nos países ali presentes. No Brasil as taxas de incidência está entre 0,33 a 6 por mil admissões. A partir disto surge a importância de programas de treinamento em boas práticas, todavia observa-se dificuldades na implementação de programas de controle de infecção nos hospitais dos países em desenvolvimento, número reduzido de profissionais da saúde envolvidos nos cuidados dos pacientes críticos em UTIs, e até mesmo a profilaxia com o paciente de alto risco impediu o desenvolvimento de candidemia (PINHATI, 2015).

Por meio de diversos estudos, sabe-se que existem, respectivamente, 20 espécies de *Candida spp.* reconhecida com possivelmente patogênicas. Nota-se que a *C. albicans* é a espécie mais frequentemente observada em casos de infecções hospitalares em diferentes sítios anatômicos, bem como em casuísticas cosmopolitas. Sobre esta espécie também é digno de nota que é considerada como o mais comumente isolado fúngico do trato urinário, sendo responsável por, aproximadamente, 70% dos casos clínicos, seguido de espécies como *C. tropicalis*, *C. glabrata* e *C. parapsilosis*. Em virtude da emergente incidência e, sobretudo, relevância clínica da candidúria no cotidiano dos serviços de saúde, desponta-se a necessidade de estudos que discutam a etiologia e virulência desse processo infeccioso, observando minuciosamente os protocolos de diagnóstico laboratorial e de tratamento (RODRIGUES et al, 2011).

As *Candida spp.* são classificadas taxonomicamente no reino Fungi, divisão *Eumycota*, subdivisão *Deuteromycotina*, classe *Blastomycetes*, família *Cryptococcaceae*. O gênero *Candida spp.* é o principal entre as leveduras patogênicas, compreendendo aproximadamente 200 espécies e tem maior capacidade hemolítica que as demais espécies analisadas, além da capacidade da levedura alterar sua morfologia dependendo das condições de temperatura e do pH, denominada dimorfismo ou polimorfismo celular. Isso ocorre em *C. albicans*, que pode apresentar-se sob a forma arredondada denominada blasto conídio, ou formando pseudo-hifas ou hifas e micélios verdadeiros (GARCIA, SALEH, 2014).

Observa-se que a Candidemia tem acometido principalmente um grupo específico de pacientes, destacam-se aqueles hospitalizados por longos períodos, que fazem uso de antibioticoterapia de amplo espectro ou que já possuem uma resistência previa, pacientes em nutrição parenteral, cateteres venosos centrais e expostos a múltiplos procedimentos invasivos. Além destes, algumas cirurgias como cirurgias com abertura de cólon ou insultos isquêmicos mesentéricos também aumentam a probabilidade de candidemia, complicações comuns também

ocorrem em pacientes cardiológicos submetidos a procedimentos cirúrgicos. A estes fatores, adiciona-se ainda a complicações relacionadas às comorbidades e doenças sistêmicas de base que já fazem parte da vida do paciente. Frente a este complexo cenário, torna-se um desafio o diagnóstico e a distinção clínica-laboratorial entre um processo infeccioso instalado e a evolução da reação inflamatória secundária a procedimentos invasivos (SILVA, 2011).

2.2 DOENÇAS CAUSADAS PELO GÊNERO EM ESTUDO

As infecções provocadas por leveduras do gênero *Candida spp.* e as micoses causadas por esses fungos mostram um amplo espectro de apresentação e manifestações clínicas, podendo em muitos casos ser classificadas desde manifestações superficiais, com acometimento cutâneo e mucoso, até infecções mais profundas, disseminadas, de alta gravidade e provocando diversas patogenicidade, como é o caso da candidemia. Sabe-se que o principal mecanismo de transmissão e contaminação da candidemia é por via endógena, na qual espécies de *Candida spp.* que constituem a microbiota dos vários sítios anatômicos tomando de conta destes, sob condições de vulnerabilidade do paciente, comportam-se como patógenos oportunistas. Outro mecanismo para transmissão e contaminação é por via exógena, onde geralmente ocorre principalmente por meio das mãos de profissionais da saúde que cuidam dos pacientes durante procedimentos realizados no ambiente hospitalar. Também estão envolvidos materiais médicos-hospitalares, como cateteres e soluções intravenosas que estejam contaminadas por fungos ou não passam por um processo de esterilização ou transporte adequado (GIOLO et al; 2010).

A candidíase é a micose mais comum na boca, sendo a *Candida albicans* a principal espécie encontrada. A infecção por *Candida spp.* é frequente encontrada no palato de portadores de próteses totais e de glossite romboide, também em pacientes imunossuprimidos e que frequentemente recebem antibiótico terapia ou drogas que causam xerostomia. Pacientes que estão com o sistema imune deprimido tendem a ser bem mais suscetíveis às infecções fúngicas. Dentre eles, estão incluídos os transplantados e os HIV testados positivos. Nesse sentido, a incidência e severidade dessas infecções estão diretamente relacionadas aos fatores de risco, como o estado imunodeprimido, a localização geográfica do próprio indivíduo e também o acometimento por estas doenças, o que de fato propicia o surgimento de uma micose causada por um fungo oportunista, como pode acontecer com *Candida spp.* (BARBOSA; FARIA, 2016).

Os fundamentais fatores de virulência das leveduras são: capacidade de expressão de enzimas extracelulares, fosfolipases e proteinases, que desedificam os tecidos do hospedeiro; produção de substâncias tóxicas que causam lesão celular; capacidade de adesão a células e tecidos; formação de biofilmes sobre células e superfícies inanimadas; produção de tubo germinativo por algumas espécies de *Candida spp.*, produção de hemolisinas, hidrofobicidade da superfície celular e resistência ao peróxido de hidrogênio. Contudo, acredita-se que haja uma ação sinérgica entre múltiplos mecanismos de agressão, os quais, em associação à debilidade na resposta do hospedeiro, podem conduzir à candidíase (MACEIL; CANDIDO, 2015).

A *Candida spp.* é uma comum infecção fúngica oportunista, em especial devido a capacidade de se estender por diversas partes do corpo humano, principalmente em pacientes com fatores de risco. Os indivíduos com neutropenia, neoplasia hematológica, usuários prévios de agentes citotóxicos e corticosteróides correspondem aos indivíduos com risco de infecção grave por *Candida spp.* Em pacientes na UTI o uso de antimicrobianos de amplo espectro, e utilizando de equipamentos invasivos, são os principais fatores de risco para infecções graves por *Candida spp.* Em portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida humana (AIDS), a manifestação inicial da infecção nesses indivíduos é a muco cutânea, principalmente na orofaringe. Em geral, várias espécies de *Candida spp.* são colonizadoras da microbiota normal da pele e do trato gastrointestinal. Como colonizadoras, essas espécies não resultam em infecção a não ser que haja uma alteração nos mecanismos de defesa, como, o uso de antimicrobianos, que podem desequilibrar a flora normal (PEIXOTO et al, 2014).

A candidíase é uma infecção oportunista causada por fungos do gênero *Candida spp.*, mais grave quando se manifesta em pacientes que estão em estado imunodeprimidos. Ainda que o fungo causador faça parte da microbiota normal humana, quando o sistema imunológico da pessoa se encontra deficiente, o estado dessa microbiota é alterado significativamente (SIQUEIRA, 2015).

As leveduras são facilmente encontradas em diversos sítios biológicos; em uma relação comensal com o seu hospedeiro, entretanto, qualquer mecanismo que interfira nesse equilíbrio pode alterar essa relação harmônica e estabelecer outra completamente diferente, do tipo parasitário, a qual leva a infecções de diferentes gravidades no paciente e são inúmeros os malefícios a sua saúde. Inúmeros fatores ligados ao hospedeiro têm sido relacionados como contribuintes para o desenvolvimento de infecções fúngicas invasivas tão graves. Entre os mais importantes que se pode citar estão o uso de antibióticos de largo espectro, uma vez que causam a desestabilização da flora normal; o tempo prolongado de internação hospitalar, facilitando a exposição a esse fungo em condições de resistência; neurogenia; nutrição parenteral, sonda

vesical, ventilação mecânica e cateter venoso central. Além desses fatores, outros merecem ser dignos de serem notados, como por exemplo a idade extrema, a insuficiência renal, o diabetes mellitus, a quimioterapia, a radioterapia, lesões em superfícies de mucosas rompendo a barreira protetora da pele sendo gerada uma porta de entrada para esses microrganismos; hemodiálise, cirurgia prévia e o uso constante de corticoide (GIOLO et al; 2010).

Outro grave efeito patológico provocado pela infecção por *Candida spp.* é a endocardite fúngica, onde nesta geralmente ocorre em decorrência de complicações de pós-operatório de cirurgias e procedimentos realizados no coração do paciente, como por exemplo o procedimento de troca valvar. Registra-se que raramente a endocardite é categorizada como complicação isolada de candidemia em paciente não submetido à cirurgia cardíaca (BARBEDO et al; 2010).

2.3 PROFILAXIA

Como a colonização frequentemente precede a infecção, vários estudos têm se detido a analisar estratégias para identificar como se dá colonização em pacientes anteriormente saudáveis, o que é muito importante uma vez que permite medidas precoces de prevenção das infecções fúngicas sistêmicas. Devido à gravidade da candidíase sistêmica, com elevado perfil epidemiológico de morbidade e mortalidade, estratégias que diminuam a incidência de colonização e por consequência de doença invasiva, tem sido intensamente estudada a fim de cessar a colonização nos processos iniciais de sua manifestação e assim evitar os efeitos da candidemia no organismo do paciente. Embora simples, é importante esclarecer a necessidade de higiene das mãos entre os profissionais da saúde, especialmente quando existem demonstrações inequívocas da transmissão de *Candida spp.* através das mãos desses profissionais (CABRERA et al; 2016).

2.4. DIAGNOSTICO LABORATORIAL E CLÍNICO

O tipo e a qualidade da amostra biológica, submetida ao laboratório de micologia são fatores importantes no sucesso do isolamento e na identificação do agente etiológico. A assepsia antes da coleta e a quantidade da amostra são fatores básicos para o sucesso do diagnóstico fúngico por leveduras do gênero *Candida spp.* Procedimentos para a coleta de amostras são estabelecidos de acordo com a sintomatologia clínica. A exemplo, tem-se os fragmentos de pele e unhas, raspados de mucosa oral, vaginal ou anal, secreção do trato respiratório, sangue, líquor,

urina, fezes, dentre outros. Independentemente da amostra, lesões com suspeita de leveduras do gênero *Candida spp.* devem seguir as etapas de identificação, porém alguns laboratórios de micologia não fazem de rotina a identificação por espécie, limitando-se apenas ao gênero (COLOMBO, et al. 2015).

Alguns exames são de extrema importância, tais como, exame direto o qual é usada para análise de pele, unha, tecidos obtidos por biópsia, exsudatos espessos e outros materiais densos. Coloca-se uma gota de KOH (aquoso a 20%) em uma lâmina de microscopia, e sobre esta, uma porção da amostra a ser examinada. Cobre-se a preparação com uma lamínula e,] para intensificar a clarificação, a mistura é aquecida ligeiramente, sobre a chama de um bico de Bunsen, sem deixar ferver, e após 20 minutos em microscópio óptico comum, observa-se inicialmente com objetiva de 10 x, seguida da de 40 x. O exame direto visa à observação de blastoconídios e pseudo-hifas. Em alguns casos, dependendo da amostra, pode-se usar as colorações de Gram, Giemsa, PAS, dentre outras (COLOMBO, et al. 2015).

Na prova do tubo germinativo realiza-se a análise a partir de uma alçada da colônia isolada. É feita uma suspensão em tubo de ensaio contendo 0,5 ml de soro humano (pode-se usar também soro estéril de bovino, cavalo ou coelho). Incuba-se a 37°C durante período máximo de 2 a 3 horas. Este prazo é importante porque, após esse período, outras espécies de *Candida spp.*, além de *C. albicans*, formam também tubo germinativo. Depositar, então, uma gota da suspensão sobre lâmina, cobrir com lamínula e examinar ao microscópio óptico com objetiva de 40 x. A presença de tubo germinativo, na forma de pequeno filamento que brota do blastoconídio, sem formar constrição com a célula-mãe, permite a identificação presuntiva de *C. albicans* (COLOMBO, et al. 2015).

As provas bioquímicas são divididas em assimilação (auxanograma) e fermentação (zimograma). No auxanograma, diferentes fontes de carbono mais nitrogênio são dispostas em alíquotas sobre a placa de Petri onde a levedura foi semeada previamente. Após incubação à temperatura ambiente ou 25°C, pelo período de 1 semana, a levedura irá assimilar e crescer ou não em volta de determinadas fontes, de acordo com o metabolismo característico da sua espécie. A leitura é feita pelo halo de turvação resultante do crescimento, e indica prova de assimilação positiva para a respectiva fonte. Para o zimograma, diversas fontes de carboidratos são colocadas em tubos respectivos, contendo meio básico líquido. A levedura é semeada em cada tubo e após um período de até 15 dias a 25°C, a fermentação é revelada por formação de bolhas de gás, observadas dentro de tubos de Durhan, colocados previamente, durante a preparação do meio básico. Os resultados do auxanograma e do zimograma são comparados a

tabelas existentes na bibliografia, assim diferentes espécies possuem distintos perfis de assimilação e fermentação (COLOMBO, et al. 2015)

2.5 TRATAMENTO

No caso do tratamento da candidíase oral geralmente os medicamentos indicados são os antifúngicos como nistatina sob forma de suspensão, administrada tipicamente sobre superfície da lesão fúngica. Este medicamento deve ser aplicado em doses de 200.000 a 600.000 UI/ml utilizada três a quatro vezes por dia, bebês prematuros e neonatos de baixo peso: a dose recomendada é geralmente de 1 ml, administrado 4 vezes por dia, bebês lactentes: a dose recomendada varia de 1 a 2 ml, administrados 4 vezes por dia. Crianças e Adultos: a dose recomendada varia de 1 a 6 ml, administrados 4 vezes por dia, com recomendação para bochechar e deglutir. Outra droga comumente utilizada é o clotrimazol na forma de pastilha oral ou comprimidos de 10 mg administrados durante 14 dias, cinco vezes por dia. Preconiza-se que a nistatina seja o fármaco com maior prioridade de escolha, levando em consideração a sua eficácia, ausência de efeitos colaterais graves (via oral) e custo reduzido levando em conta o custo de outras drogas. O que preconiza-se é que antes de dar início ao tratamento, é indicado realizar a análise correta da história clínica do paciente com o intuito de identificar fatores que possam predispor o paciente à candidose oral e, tanto quanto for possível, corrigi-los ou eliminá-los, em particular nos casos em que a candidose afeta indivíduos mais susceptíveis. A presença *Candida spp.* na cavidade oral pode tornar-se um foco propício para a disseminação da infecção, porém a maior parte dos casos de candidose oral são localizados, e geralmente a prescrição de antimicrobianos, antifúngicos tópicos ou sistêmicos habitualmente mostra resultados satisfatório. No tratamento da candidíase oral, utilizam-se vários agentes desinfetantes (listerine, Amônio quartenario e Clorexidina) por serem consideradas eficazes no tratamento e na redução dos Estados de inflamação da mucosa oral. Dos citados, a mais consensual é a clorexidina, um antimicrobiano que exerce sua ação quer diretamente nas células fúngicas, quer na sua capacidade de adesão (SIMÕES, et al 2013).

Quanto ao tratamento da candidíase vulvovaginal o tratamento é realizado por via oral ou tópico geralmente o fluconazol (150 mg) em dose única, cetoconazol (200 mg) uma vez no dia, durante 14 dias ou cetoconazol (400 mg) uma vez por dia, durante 14 dias. Já o tratamento local, por via intramarginal, usa-se de clotrimazol (100 mg/comprimido) por 7 dias, ou Terconazol 0,8% creme (administração de 5 g) por três dias, ou ainda o uso de ácido bórico (600mg/supositório) duas vezes por dia por 14 dias. Se recorrente é utilizado antifúngico por

um período mais longo com um intuito de erradicar o agente. Se for um caso de balanite por *Candida spp.* a pomada de Nistatina tópica é o tratamento preconizado quando as lesões são pouco eritematosas. O uso de compressa úmida com acetato de alumínio diluído durante 15 minutos, duas vezes por dia, pode aliviar as sensações de prurido. A cronicidade e as recidivas, sugerem a partir da reinfecção de um parceiro sexual que deve ser tratado. Por fim, se a infecção fúngica progredir para candidíase sistêmica graves, como a meningite, o tratamento consiste na utilização de Anfotericina- B, administrado em nível hospitalar, todavia medicamentos já é mais efetivo, sendo utilizando a via intravenosa e com altos níveis de nefro toxicidade (PEIXOTO et al, 2014).

3 CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS

3.1 TIPO DE PESQUISA

A presente pesquisa trata-se de uma revisão narrativa da literatura referente à análise da mortalidade por candidemia sistêmica. Trata-se de uma metodologia de pesquisa que relata dados obtidos das pesquisas científicas já existentes de uma forma sistemática e ampla, contribuindo para a caracterização e divulgação do conhecimento produzido. A revisão de literatura configura-se como o princípio para a compreensão do atual conhecimento científico, onde parte-se desta para identificar determinados pontos de vistas científicos a serem explorados em determinados assuntos e estudos (FERENHOF et al, 2016)

3.2 LOCAL DA PESQUISA

Afim de identificar os estudos publicados acerca da infecção candidemia, foi utilizada busca on-line em periódicos na mesma linha de pesquisa, com indexação nacional, por meio das bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual Em Saúde (BVS) e Google Acadêmico.

3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A pesquisa foi realizada com base em diversos periódicos encontrados em base de dados mediante análise criteriosa e detalhada dos documentos recuperados nas bases de dados.

Foram utilizados como critérios de inclusão da amostra: estudos realizados por pesquisadores da área da saúde disponíveis nas bases de dados selecionadas para o estudo proposto, artigos em português, pesquisas acerca da infecção e sepse por candidemia no contexto da saúde; estudos disponibilizados na íntegra; estudos publicados no período entre 2010 e 2020; estudos publicados na modalidade de artigo científico (original ou revisão), monografias e teses.

Quanto aos critérios de exclusão da amostra, serão descartados artigos e periódicos que fogem da linha de pesquisa acerca da sepse candidemia. Também foram excluídos os trabalhos desatualizados publicados fora do período proposto, com mais de 10 anos publicados.

3.4 INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS

A coleta das publicações científicas foi realizada utilizando-se de um instrumento como orientação para a seleção dos trabalhos a serem utilizados na redação da revisão de literatura, os quais obedeceram às seguintes etapas: identificação, triagem e elegibilidade. O modelo de instrumento encontra-se no APÊNDICE.

3.5 PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados a partir de leitura de livros, artigos e revistas e da busca em bases de dados científico como o SCIELO, BVS, Google acadêmico. Os artigos que foram utilizados são os que se enquadrarem dentro dos critérios de inclusão e exclusão da pesquisa, dando ênfase como critério de inclusão aos que enquadrarem nas exigências de serem artigos atualizados, publicados nos últimos 10 anos de preferência, salvo exceções de materiais muito importantes datados para além deste período, e como critérios de exclusão os artigos que não se enquadraram nas exigências de estarem dentro deste período, como também aqueles trabalhos a qual fugiram do tema da realidade da pesquisa em questão, foram utilizados os descritores e palavras chaves: “cândida”, “septicemia”, “óbito” para direcionar a busca.

3.6 ANÁLISE DE DADOS

As análises dos dados foram expressadas em forma de textos comparativos onde foi analisado e discutido os resultados de cada artigo a fim de encontrar um consenso e contemplar os resultados analisados.

3.7 ASPECTOS ÉTICOS

Foram respeitados os aspectos éticos e legais da pesquisa onde todos os artigos utilizados para obedecer ao código de ética dos biomédicos e compor o se os devidos autores das pesquisas e assim evitar o plágio.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1. PRINCIPAIS GRUPOS DE CANDIDA QUE LEVAM A OBITO

O gênero *Candida spp.* compreende, aproximadamente, 150 espécies, das quais apenas 13 são patogênicas aos seres humanos. Trata-se de micro-organismos que pertencem naturalmente à microbiota oral dos seres humanos, cuja colonização ocorre imediatamente após o nascimento e que mantêm o sistema imune e a integridade das barreiras teciduais. Dentre as espécies patogênicas, estão: *Candida albicans*, *Candida dubliniensis*, *Candida famata*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida inconspicua*, *Candida kefyr*, *Candida krusei*, *Candida lusitanae*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida utilis* (COLOMBO, 2015).

Os fungos do gênero *Candida spp.* são constatadas a principal causa de infecções que acometem os seres humanos. Dentre elas, estão incluídas as infecções sistêmicas, caracterizadas por acometer a corrente sanguínea do paciente, comuns em pacientes com o sistema imune deficiente. Entre as espécies, *Candida albicans* configura-se como o principal agente causador de infecção e candidemias. Contudo, em virtude do aperfeiçoamento dos métodos de diagnóstico, espécies de *Candida* não *albicans* têm sido registradas com maior frequência (BARBOSA, 2015).

Candida albicans é considerada a principal levedura patogênica oportunista por ser a espécie mais frequentemente isolada em humanos, sendo a infecção da corrente sanguínea causada por leveduras do gênero *Candida spp.* As espécies mais comumente isoladas em amostras de sangue venoso de pacientes hospitalizados são *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. glabrata*.

Candida albicans é uma levedura diploide com história de dimorfismo fúngico que é invertido, enquanto outros fungos se encontram na natureza na fase miceliana e costumam causar doenças no homem na fase leveduriforme, *C. albicans* comporta-se de modo contrário. A biologia de *C. albicans* apresenta dessemelhantes aspectos, dentre eles, a habilidade de se apresentar com distintas morfologias (FURMAN, 2015).

Candida parapsilosis é um fungo leveduriforme oportunista causador de infecções sistêmicas, especialmente em doentes oncológicos, doentes internados em unidades de cuidados intensivos e também em recém-nascidos. O controle das infecções nosocomiais por *Candida spp.* requer um conhecimento afundado da estirpe infetante e do estado imunológico do doente internado (SABINO, 2015).

Candida tropicalis é um agente repetido de candidemia em hospitais brasileiros, sendo a segunda espécie mais comumente isolada. A infecção por esse tipo de agente pode ocorrer em pacientes de todas as idades, mas acomete pacientes adultos e idosos com maior frequência. Casuísticas do Brasil confirmam que as três espécies mais prevalentes isoladas de urina em pacientes hospitalizados são: *Candida albicans*, *Candida tropicalis* e *Candida glabrata*. Estes estudos demonstram prevalências de 35,5 a 70% para *Candida albicans* 4,6 a 52,5% para *Candida tropicalis* e 7 a 8,8% para *Candida glabrata* (MENEZES, 2015).

Candida glabrata é uma das espécies emergentes como patógeno oportunista humano, sendo assim responsável maioritariamente por candidoses agressivas em pacientes imunocomprometidos. A percentagem de resistência aos antifúngicos nesta espécie que é superior às outras do género *Candida spp.*, por isso torna-se imperativo um melhor conhecimento dos seus mecanismos de virulência (FILIPA, 2014).

Candida albicans destaca-se como uma levedura diploide com história de dimorfismo fúngico invertido, enquanto outros fungos que se encontram na natureza comporta-se de modo contrário. A fase unicelular leveduriforme pode gerar um broto e formar hifas verdadeiras. Entre esses dois extremos, brotamento e filamentação, o fungo ainda pode ser que exiba uma variedade de morfologias durante seu crescimento, formando assim as pseudo-hifas, que na realidade são leveduras alongadas unidas entre si. A mudança na morfologia de fase leveduriforme para filamentososa pode ser induzida por uma variedade de condições ambientais, como variação de temperatura e de pH (BARBEDO, 2016).

4.2. FATORES FISIOLÓGICOS DE PACIENTES COM CANDIDA

As infecções por *Candida spp.* são frequentemente encontradas quando há colonização nas superfícies de certas membranas e mucosas no homem. Uma grande variedade de fatores locais e sistêmicos e propiciam a infecções fúngicas superficiais. A candidíase cutânea frequentemente ocorre quando há condições de umidade e temperatura. O crescimento de leveduras é favorecido à temperatura de 30 °C, como também nas dobras da pele, que são lugares com tendência a desenvolver tais infecções e embaixo das fraldas de recém-nascidos. Diabetes mellitus e HIV também estão associados a candidíases cutâneas podendo ser simultaneamente. A candidíase cutânea aguda pode-se apresentar de diversas formas: intertrigo (localizado nas dobras da pele como axilas, virilha, sulco interglúteo, prega submamária, e em pessoas obesas na prega suprapúbica) produzindo intenso eritema, edema, exudato purulento e

pústulas; erosão interdigital; foliculite (infecção do folículo piloso, principalmente em pacientes com HIV); onicomicose e paroníquia (MILLER, 2015).

A candidíase pode se apresentar nos primeiros dias de vida do recém-nascido, causando várias complicações, dentre as principais lesões acometidas pela *Candida spp.* da espécie congênita na pele, destacando-se as erupções generalizadas; extensas regiões eritematosas (presentes em achados iniciais); vesículas, pápulas e pústulas (lesões de morfologias variadas que representam diferentes estágios de evolução). Na maior parte das vezes dos casos, quase toda extensão da pele do recém-nascido é tomada de lesões, porém regiões como as costas, extremidades (palmas das mãos e solas dos pés) e dobras da pele são as áreas mais acometidas. O principal fator que gera a candidíase cutânea congênita é a candidíase vulvovaginal apresentada na mulher durante o período em que a mesma está na gravidez. A candidíase cutânea congênita pode evoluir para uma forma disseminada, forma esta que gera muitas mortes de recém-nascidos (CHARONE, 2017).

A infecção pelas espécies de *Candida spp.* é uma causa significativa de morbidez e mortalidade entre crianças que estão internadas, com taxa de mortalidade que varia de 10% a 47%. A candidemia congênita persistente está associada a maior risco de óbito. Em contrapartida, observa-se um aumento no intervalo entre a hemocultura e o início da terapia antifúngica (> 1 dia) em recém-nascidos a maior incidência de candidemia persistente, ainda que não associado ao aumento da mortalidade.

É importante ressaltar sobre as mudanças atuais na prevalência da espécie *Candida spp.* na América Latina e no Brasil passaram da “Candidíase albicans” para a “*Candida não albicans*”. Num estudo recente de vigilância laboratorial apresentou a epidemiologia da candidemia na América Latina, chama-se atenção para o elevado percentual de episódios de candidemia entre crianças (aproximadamente 45%), entra em contraste com uma série de paciente que foram publicadas na Europa e nos Estados Unidos (MOTTA, 2017).

Ultimamente a candidemia é reconhecida como grave problema de saúde pública, e também é preocupante nos países desenvolvidos. A gravidade da doença, associada a condições debilitantes do paciente, leva a um aumento do tempo de internação hospitalar, acarretando elevação nos custos socioeconômicos. Dentre outros fatores relevantes é que as complicações clínicas decorrentes dessa doença comumente são graves, refletindo em altas taxas de morbimortalidade. Assim, um diagnóstico precoce é fundamental para que o tratamento farmacológico seja rapidamente instituído, aumentando, assim, a probabilidade de cura (BADIEEL, 2017).

A maioria dos estudos de fatores de risco de mortalidade em pacientes com candidemia congênita teve como foco populações adultas. Contudo, os fatores de risco de mortalidade que foram identificados em adultos podem não ser relevantes em pacientes pediátricos e os estudos que definem esses riscos e os dados de resistência na população pediátrica (MENEZES; AUGUSTO, 2014).

O diagnóstico clínico, com base na sintomatologia e na anamnese do paciente, não é indiscutível, pois os sinais e sintomas são inespecíficos. Febre e leucocitose seriam os principais indícios de fungemia, porém 20% dos pacientes não desenvolvem hipertermia e apenas 50% apresentam leucócitos. Além disso, mesmo na presença desses sinais, não é possível supor uma candidemia considerando-se a semelhança com os sinais que são apresentados de bacteremia. Assim, é imprescindível a confirmação laboratorial da candidemia por meio da técnica da hemocultura, a qual possui sensibilidade baixa, próxima de 50%, o que resulta num diagnóstico tardio, aumentando as chances de complicação (NAKAMURA; CALDEIRA, 2016).

4.3. VULNERABILIDADE A INFECÇÃO POR CANDIDA

Fatores intrínsecos e extrínsecos podem colaborar para a aparição dessas infecções. Entre os fatores extrínsecos, caracterizando as infecções exógenas, estão as superfícies de materiais, os instrumentos que são utilizados e até mesmo as mãos dos profissionais de saúde, bem como as pessoas que estabelecem contato direto com os pacientes. As infecções endógenas, por sua vez, são decorrentes dos fatores intrínsecos, como a expressão patogênica dos micro-organismos da microbiota normal do paciente (RAMAGE, 2015).

Apesar disso, qualquer rompimento desse equilíbrio pode alterar essa relação harmônica e estabelecer outra, do tipo parasitário, que leva a infecções de diferentes gravidades. As leveduras são encontradas em vários sítios biológicos de homens e também em animais, em uma relação comensal com esses hospedeiros. Diversos fatores ligados ao hospedeiro têm sido relacionados como facilitadores para o desenvolvimento de infecções fúngicas invasivas. Dentre os mais importantes estão uso de antibióticos de largo espectro, tempo prolongado de internação hospitalar, neutropenia, nutrição parental, sonda vesical, ventilação mecânica, cateter venoso central e colonização de vários sítios anatômicos por leveduras (GIOLO; SVIDZINSKI, 2016)

As alterações dos mecanismos de defesa do paciente podem ser decorrentes de mudanças fisiológicas características da infância (prematuridade) e envelhecimento ou mais

frequentemente, associadas a doenças degenerativas, neoplásicas, imunodeficiências congênitas ou adquiridas e imunodepressão induzida por atos médicos (SANGUINETTI, 2016).

A relação entre hospedeiro e fungo pode ser comensal ou parasitária. Dos tipos dessa infecção, a *Candida albicans* tem grande destaque por apresentar uma das principais características de resistência e atuação em microbiotas normais ou patogênicas. Isso significa dizer que esse micro-organismo está amplamente adaptado e, logo, pode habitar o corpo humano e causar infecções. Em seguida, está relacionado à interferência ou mantimento das condições fisiológicas normais do corpo do paciente, algumas espécies de *Candida spp.* invadem a corrente sanguínea do trato gastrointestinal como resultado de neutropenia (redução da contagem de neutrófilos no sangue) prolongada e de violação na integridade da mucosa (OLIVEIRA, 2016).

4.4. RELEVÂNCIA DAS INFECÇÕES POR *CANDIDA SPP.* NO AMBIENTE HOSPITALAR

O gênero *Candida spp.* responde por cerca de 80% das infecções causadas por espécies fúngicas, em hospitais terciários, representando um grande desafio aos clínicos de diversas especialidades devido às dificuldades diagnósticas e terapêuticas das infecções. As leveduras do gênero *Candida spp.* têm grande importância pela alta frequência com que colonizam e infectam o hospedeiro humano. Espécies de *Candida spp.* são achadas no tubo gastrointestinal em 20 a 80% da população adulta saudável. Entre as mulheres, cerca de 20 a 30% apresentam colonização por *Candida spp.* na vagina. Estes micro-organismos comensais tornam-se patogênicos caso ocorram alterações nos mecanismos de defesa do hospedeiro ou o comprometimento de barreiras anatômicas secundariamente a queimadura ou procedimentos médicos invasivos (KARLOWSKY ET AL, 2015).

Tais infecções envolvem um espectro amplo de doenças superficiais e invasivas, abordando pacientes expostos a uma grande diversidade de fatores de risco. Infecções de pele e mucosas podem ser documentadas em pacientes saudáveis, mas com pequenas alterações locais de resposta do hospedeiro no sítio da infecção por *Candida spp.*, a exemplo de mulheres que desenvolvem candidíase vaginal. Por outro lado, infecções sistêmicas por *Candida spp.* podem comprometer vísceras como resultado de disseminação hematogênica da levedura pelo organismo, complicações infecciosas estas comumente documentadas em pacientes críticos, portadores de doenças degenerativas e/ou neoplásicas (SOLL, 2015).

Diante destes dados, é possível concluir que candidemia é um problema de saúde pública em hospitais terciários de todo mundo. É de grande importância observar que além da alta incidência de candidemia nos hospitais terciários, esta complicação infecciosa mostrar-se índices de mortalidade geral de 60% e mortalidade atribuída de cerca de 40%. Este panorama justifica a importância do conhecimento, que os diversos profissionais da saúde precisam ter para que se possam tomar medidas necessárias para o diagnóstico, controle e tratamento de infecções invasivas por *Candida spp.* (SANGUINETTI, 2010).

4.5. ANTIFÚNGICOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE CANDIDEMIA

Os novos triazólicos, fluconazol e itraconazol, de administração oral ou intravenosa, são frequentemente utilizados no tratamento. As classes de antifúngicos para o tratamento da candidíase ou candidemia incluem os Azoles, as Equinocandinas e os Polienos: Os Azólicos são drogas fungistáticas e agem através da inibição da enzima lanosterol 14-alfa-demetilase, dependente do sistema citocromo P450. Esta enzima é necessária para a conversão do lanosterol em ergosterol, um componente vital da membrana celular dos fungos. O Fluconazol é o principal agente dessa classe no tratamento da candidemia e de outras infecções invasivas, outros Azoles disponíveis incluem: Voriconazol, Posaconazol e Itraconazol. Esses fármacos são utilizados na profilaxia de pacientes com risco de desenvolverem infecções fúngicas, pois são menos tóxicos do que os poliênicos. A anfotericina B, uma droga poliênica, tem sido avaliada o padrão "ouro" para o tratamento de infecções fúngicas, mas sua toxicidade chega a limitar seu uso (SILVA, DIAZ, 2017).

Com a introdução dos antifúngicos azólicos, principalmente o fluconazol e itraconazol, que possuem boa biodisponibilidade via oral e baixa incidência de efeitos adversos, uma nova era no tratamento das infecções fúngicas se iniciou. Seu espectro de ação inclui em grande parte as leveduras e fungos dimórficos (CHANG, 2015).

Os agentes azólicos intervêm na biossíntese do ergosterol, que está presente em maior quantidade na membrana plasmática dos fungos. A ação desses fármacos acontece através da inibição da enzima 14 α -demetilase (14 DM), uma enzima do citocromo P450 importante na rota de biossíntese do ergosterol, a qual catalisa a remoção oxidativa do grupo 14 α -metil do lanosterol. Os azóis, que estão ligados ao sítio ativo da 14 DM, pertencem com o substrato pela ligação (DOUGLAS, 2016).

As alterações na rota de biossíntese dos esteróis e a expressão aumentada do gene ERG 11, que está envolvido na síntese da enzima 14 DM, podem sim interferir no desenvolvimento

de resistência diante da *Candida spp.* As mutações no gene ERG 11 resultam numa afinidade que é diminuída da 14 DM ao fluconazol, reduzindo o acúmulo intracelular da droga e a inativação da mesma, desenvolvendo a resistência do microrganismo (DIEKEMA, 2016).

A inibição da 14 DM pelo fluconazol resulta na redução do ergosterol e no acúmulo de um esterol metilado, o 14 α -metilergoste-8,24(28) dien-3 β , 6 α -diol, assim inibe o crescimento celular. As alterações na biossíntese do esterol podem evitar o acúmulo desse inibidor do crescimento e determinar a resistência ao fluconazol. É indispensável conhecer o mecanismo de resistência das espécies de *Candida spp.* ao fluconazol para auxiliar no desenvolvimento de estratégias em novas ações terapêuticas diante de um tratamento que possa ser eficaz (DUNNE, 2018).

Os testes de suscetibilidade a antifúngicos são essenciais para que o tratamento antifúngico seja conduzido de maneira segura, correta e eficaz. Pelo antifungigrama é possível monitorar e detectar cepas de *Candida spp.* resistentes, ajudando o clínico na escolha terapêutica antifúngica adequada (MOHAN; BALLAL, 2015).

O método mundialmente reconhecido como de referência para antifungigrama foi padronizado pelo Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), em 1997, aperfeiçoado por meio de múltiplos documentos futuros. A metodologia, cujo princípio é o de diluição em caldo, apresenta boa reprodutibilidade, contudo, além de ser muito laboriosa, exige grande habilidade do manipulador devido aos detalhes técnicos e dificuldade de leitura, sendo, portanto, de difícil aplicação rotineira na maioria dos laboratórios (EGGIMAN; GARBINO; PITTET, 2016).

Na perspectiva de difundir o uso de técnicas de antifungigramas para aumento número de laboratórios, uma das principais vantagens e mais utilizadas dessa técnica é o menor tempo de leitura (24 horas), enquanto o da diluição em caldo é maior, de 48 horas, além da maior facilidade de execução. Todavia, o elevado custo e a dificuldade de acesso no comércio são pontos limitantes até o momento (MOHAN; BALLAL, 2015).

Alternativamente tem sido indicado o teste de difusão em disco, que é um método fácil e mais barato. O critério de leitura é a medida das zonas de inibição do crescimento das leveduras da mesma forma que é feito para bactérias. Por não utilizar variações de concentração de antifúngico e, por conseguinte, não definir ponto de corte, os micro-organismos são classificados apenas como sensíveis, sensíveis dose-dependentes e resistentes. Ainda, o teste de difusão em disco não está totalmente validado para todos os antifúngicos e depende de otimização em sua metodologia (NOBILE, 2016).

Uma preocupação que vem aumentando na área microbiológica é a crescente do número de micro-organismos com resistência farmacológica, tanto frente aos antibacterianos

quanto aos antifúngicos. A resistência às drogas desenvolvida é um grave problema de saúde, pois tem ocasionado vários surtos de infecções seguidos de morte. Contudo, o uso profilático de antifúngicos em pacientes com maior risco de desenvolver infecções fúngicas invasivas tem alterado. Um dos mais utilizados com esse fim em hospitais é o fluconazol, responsável, pela diminuição de infecções causadas por *C. albicans* (em geral mais sensíveis) e pelo aumento do número de espécies não *albicans*, com perfil aumentado de resistência a esse antifúngico (EGGIMAN; GARBINO; PITTET, 2016).

4.6. TAXAS DE SOBREVIVÊNCIA E MORTALIDADE APÓS O ACOMETIMENTO POR CANDIDÍASE NO AMBIENTE HOSPITALAR

A infecção relacionada a assistência à saúde (IRAS), se dá a partir-se de um processo infeccioso contraído pelo paciente após sua entrada nos ambientes dos serviços de saúde. Pode ser decorrente de internações e também de procedimentos invasivos que são realizados frequentemente dentro do ambiente hospitalar. Estudos realizados apontaram que a infecção de corrente sanguínea (candidemia) é uma das mais frequentes nas Unidades de Terapia Intensiva (CALDERONI; FRONZI, 2018).

De forma geral, 40 a 60% dos pacientes que são acometidos e que desenvolvem candidemia morrem durante a internação na qual houve a fungemia, sendo a alta mortalidade decorrência particularmente do diagnóstico tardio e à gravidade das comorbidades. Fatores prognósticos têm sido descritos em pacientes com candidemia, sendo os mais frequentes e mais significativos: idade, espécie do agente causador, as infecções foram mais frequentes em adultos acima de 50 anos (66,6%) na população pediátrica, 80% das crianças tem idade até 4 anos. neutropenia persistente e a não retirada do cateter venoso em posição central após o diagnóstico da infecção (COLOMBO et al, 2016).

Dados demográficos, características clínicas e resultado clínico em pacientes pediátricos internados com candidemia demonstram que as mortes por *Candida spp.* estão presentes. Um estudo que incluiu 65 pacientes com candidemia. A idade média era de 3,3 anos e a mediana, de 1,5 ano, 38 episódios de candidemia ocorreram em crianças menores de 2 anos, incluindo oito recém-nascidos, e 27 episódios ocorreram em crianças maiores de 2 anos. A incidência de candidemia foi de 0,23 caso em cada 1.000 pacientes/dia e 0,9 caso em cada 1.000 internações, com taxa de mortalidade de 32% (MOTTA, 2017).

A ocorrência de candidíase sistêmica em recém-nascidos tem uma direta correlação com o tempo prolongado de internação hospitalar, com o maior risco de infecção variando da

segunda até a quarta semana de vida. Quanto mais prolongado o tempo de internação, vai ser assim maior o tempo de uso de cateter venoso central e de medicamentos, assim como é maior o tempo de apresentação a fatores ambientais. Foram avaliados 36 casos de candidemia neonatal na região Norte do Brasil, dos quais 31 ocorreram em UTI e cinco em Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), com coeficientes de incidir de 15,1 e 0,9 casos a cada mil admissões, ao mesmo tempo. Dentre os pacientes, 61,1% eram do sexo masculino, 80,6% prematuros e 58,3% nasceram com muito baixo peso. O intervalo de tempo entre a internação e o diagnóstico laboratorial de candidemia foi, em média, de 17 dias e o tempo médio de internação de 56 dias, aproximadamente metade dos casos evoluiu para óbito (SILVA, 2015).

A taxa de incidência de candidemia foi avaliada pela relação entre o número de episódios de candidemia e o total de admissões no período. Devido à grande dificuldade de se definir a causa de óbito que ocorreram dentre muitos pacientes, foram considerados óbitos relacionados à candidemia todos aqueles que ocorreram durante os 30 dias após a coleta da hemocultura positiva, foi analisado o termo mortalidade para se designar os óbitos relacionados à candidemia. A mortalidade em 30 dias foi calculada pela proporção entre o número de óbitos e o total de pacientes com candidemia. Foi considerada como desfecho primário a variável dicotômica óbito (BASSETO, 2020).

A prevenção de candidíase invasiva, considerando que candidíase invasiva ocorre frequentemente como decorrência de imunodepressão, exposição a métodos médicos invasivos e antibioticoterapia prolongada, as medidas de prevenção recaem na identificação destes fatores e na tentativa de controlar as doenças de base e tornar mínimo a exposição dos pacientes às condições de risco citadas, a prevenção de candidíase invasiva, considerando que candidíase invasiva ocorre frequentemente como decorrência de imunodepressão, exposição a métodos médicos invasivos e antibioticoterapia prolongada, as medidas de prevenção recaem na identificação destes fatores e na tentativa de controlar as doenças de base e tornar mínimo a exposição dos pacientes às condições de risco citadas, Fuja do estresse: mantenha um estilo de vida saudável e sem preocupações (CHARONE, 2017).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os resultados apresentados, a hipótese de nulidade (H0) do estudo foi reprovada, uma vez que com dados publicados na literatura científica, retrataram óbitos significativos em decorrências da infecção causada.

Os resultados analisados foram impactantes, pois mostraram que pacientes com *Candida spp.* podem sim chegar ao óbito, onde se a mesma não for tratada pode gerar casos graves em decorrência da imprudência frente ao tipo de infecção, quando não se dado o devido cuidado que lhes é necessário.

Por fim, o estudo contribuiu para esclarecer leitores e população acadêmica e científica do que se trata a candidíase, a importância da busca a assistência, já em serviço de saúde, tanto preventiva quanto de urgência. É de suma importância o acolhimento de todos os profissionais da área da saúde na atenção, dando atenção para todos os sintomas iniciais e buscando sempre maneiras preventivas e orientando o paciente, tendo um olhar diferenciado, não tratando apenas a doença, mas sim o paciente de uma forma holística.

REFERÊNCIAS

1. BOECHAT, Antônio Luiz et al. Sepsis: diagnóstico e tratamento: **rev bras clin med**. São Paulo, 2010 set-out;8. 2010. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2010/v8n5/010.pdf>. Acesso em: 14 mar. 2020.
2. BARROS, Lea Lima dos Santos et al. Fatores de risco associados ao agravamento de sepsis em pacientes em Unidade de Terapia Intensiva: **cad. Saúde colet**. Rio de Janeiro, 24 (4): 388-396. 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/cadsc/v24n4/1414-462X-cadsc-24-4-388.pdf>. Acesso em: 14 mar. 2020.
3. BARBEDO, Leonardo S. Candidíase: **DST - J bras Doenças Sex Transm** 2010;22(1):22-38.2020. Disponível em: <http://ole.uff.br/wp-content/uploads/sites/303/2018/02/r22-1-2010-4-Candidiase.pdf>. Acesso em: 28 abr.2020.
4. Bento, A. (2012, Maio). Como fazer uma revisão da literatura: Considerações teóricas e práticas. **Revista JA** (Associação Acadêmica da Universidade da Madeira), nº 65, ano VII (pp. 42-44). ISSN: 1647-8975. Acesso em: 20 abr. 2020.
5. CABRERA, Camila Arfelli, et al. Uso profilático de Fluconazol em pré-termos extremos colonizados por *Candida* spp.: **residência pediátrica** 6(2):80-86.. 2016. disponível em: <https://s3-sa-east-1.amazonaws.com/publisher.gn1.com.br/residenciapediatrica.com.br/pdfv6n2a06.pdf>. Acesso em :28 abr.2020. Dissertação (Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas) - Fundação Oswaldo Cruz. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, , Rio de Janeiro, RJ, 2011
6. DEMITO, Fernanda de Oliveira, et al. Suscetibilidade a antifúngicos in vitro de *Candida* spp. em pacientes do hospital regional de Maringá- PR: **bras patol med lab** v. 48 n. 5. p. 315-321 Outubro 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/jbpml/v48n5/03.pdf>. Acesso em: 05 maio 2020.
7. GIOLO, M.P; Svidzinsk, t.i.e. Fisiopatogenia, epidemiologia e diagnóstico laboratorial da candidemia **J Bras Patol Med Lab**. v. 46 n. 3. p. 225-234. Junho 2010.
8. PINHATI, Henrique Marconi Sampaio. **Surto de candidemia por *Candida parapsilosis* resistente ao fluconazol, em um hospital em Brasília: Caracterização clínica, molecular e avaliação dos fatores associados**. 2015. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) - Universidade de Brasília, Brasília, 2015.

9. PEIXOTO, Juliana Vieira e et al. CANDIDÍASE- UMA REVISÃO DE LITERATURA: **brasilian journal of surgery and Clinical research- BJSCR**. vol.8, n. 2, p. 75-82 jun- Ago 2014). Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20141001_074435.pdf. Acesso em: 28 abr.2020
10. RODRIGUES, Daniela et al. CANDIDÚRIA: REVISÃO ATUAL: **RBPS**, fortaleza, 24(2): 142-150, abr./jun., 2011. Disponível em: <https://periodicos.unifor.br/RBPS/article/view/2065/2358>. Acesso em: 14 mar. 2020.
11. SIMÕES, Ricardo Jorge. Infecções por Candida spp. na Cavidade Oral: **REVISTA_CRO_JAN2013.indd 19**. 2013. Recife, 12(1)19-22, Jan/mar disponível em: <http://revodonto.bvsalud.org/pdf/occ/v12n1/a04v12n1.pdf>. Acesso em: 28 abr.2020.
12. SILVA, G. C. Análise de Custo-efetividade da Caspofungina no tratamento empírico da Candidemia em pacientes em pós-operatório de Cirurgia Cardíaca. 2011. 42f.
13. SIQUEIRA-BATISTA, Rodrigo et al, Sepsis: atualidades e perspectivas: **rev bras ter intensiva**. 23(2):207-216-2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbti/v23n2/a14v23n2.pdf>. Acesso em: 05 maio 2020.
14. TOPA, Maria Francisca Vaz Rebordão. **Candidemia Revisão e Atualização: DISSERTAÇÃO: (MESTRADO EM MEDICINA)**, universidade de Lisboa-faculdade de medicina. 77f. 2014. Disponível em: <https://www.medicina.ulisboa.pt/pub/2014/TESES%20MIN/CUDIfecciosaParasitarias/2013/20134.pdf>. Acesso em: 05 maio 2020.
15. Colombo AL, Guimarães T. Candidúria: uma abordagem clínica e terapêutica. **Rev Soc Bras Med Trop** 2015; 40(3): 332-337.
16. Charone S, Portela MB, Martins KO, et al. Role of Candida species from HIV infected children in enamel caries lesions: an in vitro study. **J. Appl. Oral Sci** 2017;25(1):53- 60.
17. Motta, Menezes EA, Augusto KL, Freire CCF, et al. Frequência e atividade enzimática de Candida spp. na cavidade oral de pacientes diabéticos do serviço de endocrinologia de um hospital de Fortaleza-CE. **Bras Patol Med Lab** 2017;43(4):241-244.
18. Garcia CTP, Saleh DMFVB, Sasagawa SM, et al. Pesquisa de micro-organismos em canetas esferográficas utilizadas por estudantes universitários. **Arq Med Hosp Fac Cienc Med** 2014;57(1):6-10.
19. Badiel P, Choopanizadeh M, Moghadam AG, et al. Antifungal susceptibility patterns of colonized Candida species isolates from immunocompromised pediatric patients in five university hospitals. **Iran. J. Microbiol** 2017;9(6):363-371.

20. Giolo MP, Svidzinski TIE. Fisiopatogenia, epidemiologia e diagnóstico laboratorial da candidemia. *J. Bras. Patol. Med. Lab* 2016;46(3):225-234.
21. Vieira JN, Feijó AM, Bueno ME, et al. Evaluation of the frequency of *Candida* spp. in hospitalized and non-hospitalized subjects. *Braz. J. Biol* 2018;78(4):644-652.
22. Maciel CCS, Candido HRLF. Infecção hospitalar: principais agentes e drogas administradas. *Verdas favip revista eletrônica de ciências* 2015;3(1):34-43.
23. Nakamura HM, Caldeira SM, Avila MAG. Incidência de infecções fúngicas em pacientes cirúrgicos: uma abordagem retrospectiva. *Rev. SOBECC* 2016.18(3):49-58.
24. Barbosa MB, Faria MGI. Produtos naturais como nova alternativa terapêutica para o tratamento de candidíase bucal. *Revista UNINGÁ Review* 2016;20(1):103-107.
25. Cunha RMA, Souza EBA; Gazola HQGB. Qualidade microbiológica do ar em ambiente de um instituto de oncologia e radioterapia do município de Porto Velho. *Rev Saber Científico* 2017, v. 6, n. 2, p. 54 – 63.
26. Calderone RA, Fonzi WA. Virulence factors of *Candida albicans*. *Trends in Microbiol* 2018;9(5):327-335.
27. Barbosa MB, Faria MGI. Produtos naturais como nova alternativa terapêutica para o tratamento de candidíase bucal. *Revista UNINGÁ Review* 2014;20(1):103-107.
28. Ramage G, Walle KV, Wickes BL, et al. Characteristics of biofilm formation by *Candida albicans*. *Rev. Iberoam Micol* 2015;18(4):163-170.
29. Siqueira JSS, Batista SA, Silva Jr. A, et al. Candidíase oral em pacientes internados em UTI. *Rev. Bras. Odontol* 2015;71(2):176-179.
30. Oliveira LP. **Avaliação da presença de *Candida* spp. e *Streptococcus* spp. na dentina cariada de crianças com cárie precoce da infância** [Trabalho de Conclusão de Curso]. Londrina (SP): Universidade Estadual de Londrina; 2016.
31. Colombo AL, Guimarães T. Epidemiologia das infecções hematogênicas por *Candida* spp. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop* 2015;36(5):599-607.
32. . Karlowsky JA, Zhanel GG, Klym KA, Hoban DJ, Kabani AM. Candidemia in a Canadian tertiary care hospital from Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases 28:5-9, 2015.
33. SANGUINETTI, M. et al. Evaluation of vitek 2 and rapid yeast plus systems for yeast species identification: experience at a large clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol*, v. 45, p. 1343-6, 2016.
34. SOLL, D. R. *Candida* biofilms: is adhesion sexy? *Current Biology*, v. 18, p. 153-5, 2015.

35. Silva VV, Díaz MC, Febré N. Vigilancia de la resistencia de leveduras a antifúngicos. **Rev Chil infect**, 19 :56-65, 2017.
36. CHANG, M. R. et al. Candida bloodstream infection: data from a teaching hospital in Mato Grosso do Sul, Brazil. **Rev Inst Med Trop**, v. 50, p. 265-8, 2015.
37. DOUGLAS, J. L. Candida biofilms and their role in infection. *Trends in Microbiol*, v. 11, p. 30-6, 2016.
38. DIEKEMA, J. D. et al. Evaluation of E test and disk diffusion methods compared with broth microdilution antifungal susceptibility testing of clinical isolates of Candida spp. against posaconazole. **J Clin Microbiol**, v. 45, p. 1974-7, 2016.
39. DUNNE, W. M. Bacterial adhesion: seen any good biofilms lately? *Clin Microbiol*, v. 15, p. 155-66, 2018.
40. EGGIMAN, P.; GARBINO, J.; PITTET, D. Epidemiology of Candida species infections in critically ill nonimmunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis*, v. 3, p. 685-702, 2016.
41. MOHAN, V.; BALLAL, M. Proteinase and phospholipase activity as virulence factors in Candida species isolated from blood. *Rev Iberoam Micol*, v. 25, p. 208-10, 2015.
42. NOBILE, J. C. et al. Complementary adhesin function in C. albicans biofilm formation. *Curr Biol*, v. 18, p. 1017-24, 2016.
43. COLOMBO, A. L.; GUIMARÃES, T. Epidemiology of hematogenous infections due to Candida spp. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 36, p. 599-607, 2016.
44. Charone S, Portela MB, Martins KO, et al. Role of Candida species from HIV infected children in enamel caries lesions: an in vitro study. *J. Appl. Oral Sci* 2017;25(1):53- 60.
45. Kam LW, Lin JD. Management of systemic candidal infections in the intensive care unit. *American Journal of Health Systemic Pharmaceutical* 59:33-41, 2015.
46. FABIO, A. Motta *et al.* **Risco fatores para candidemia mortalidade no hospitalizado crianças**. 2917. 171 f. Monografia (Especialização) - Curso de Biomedicina, Unidade Terapia Intensiva, Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba, Pr, Brasil; faculdades Pequeno Príncipe, Curitiba, Pr, Brasil; instituto de Pesquisa Pelé Pequeno Príncipe, Curitiba, Pr, Brasil; universidade Federal Faz Paraná (Ufpr), Hospital de Clínicas, Curitiba, Pr, Brasil; secretaria Municipal da Saúde de Curitiba, Curitiba, Pr, Brasil, Rio de Janeiro, 2017. Cap. 21.
47. BASSETTO, Carolina Nogueira Gomes. **Avaliação da incidência e fatores prognósticos de candidemias em um hospital de ensino**. 2020. 60 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2020.
48. SILVA, Carolina Maria da. **CANDIDEMIA EM NEONATOS: EPIDEMIOLOGIA, PERFIL DE SUSCEPTIBILIDADE ANTIFÚNGICA E AVALIAÇÃO DOS**

- FATORES DE VIRULÊNCIA DOS AGENTES ETIOLÓGICOS.** 2015. 119 f. TCC (Graduação) - Curso de Biologia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2015.
49. BARBEDO, Leonardo s. **Candidíase: candidiasis.** 2016. 38 f. TCC (Graduação) - Curso de Biologia, Instituto Biomédico, Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, 2016.
50. SABINO, Raquel. **Genotipagem de Candida parapsilosis com marcadores de DNA microssatélite: uma ferramenta para o estudo e controlo das infeções hospitalares.** 2015. 33 f. TCC (Graduação) - Curso de Biomedicina, Instituto_Nacional de Saúde, São Paulo Sp, 2015.
51. MATILDE, Filipa Alexandra Veiga. **CANDIDA GLABRATA UM PATOGÉNIO EMERGENTE?** 2014. 78 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmacia, Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Santa Catarina, 2014.
52. MENEZES, Everardo Albuquerque. **Resistência a antifúngicos de Candida tropicalis isoladas no Estado do Ceará:** everardo albuquerque menezes1. 2015. 354 f. Monografia (Especialização) - Curso de Biologia, Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Ceará, 2015.
53. Furman RM, Ahearn DG. Candida ciferrii and Candida chiropterorum isolated from clinical specimens. J Clin Microbiol 1983; 18(5): 1252-1255. 32. Gunsillius E, Lass-Flörl C, Kähler CM, Gastl G, Petzer AL. Candida ciferrii, a new fluconazole-resistant yeast causing systemic mycosis in immunocompromised patients. Ann Hematol 2015; 80: 178-179

APÊNCIDE
INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

COLETA DE DADOS	
ETAPA 1: IDENTIFICAÇÃO	
DATA DA PESQUISA	
PALAVRAS-CHAVE	
BANCO DE DADOS	
QUANTITATIVO DE ARTICOS SELECIONADOS	
TOTAL DE ARTIGOS	

COLETA DE DADOS	
ETAPA 2: TRIAGEM	
QUANTITATIVO DE ARTIGOS RETIRADOS POR DUPLICIDADE	
QUANTITATIVO DE ARTIGOS PARA LEITURA DOS TÍTULOS E RESUMOS	
QUANTITATIVO DE ARTIGOS EXCLUÍDOS APÓS LEITURA DE TÍTULOS E RESUMOS	

COLETA DE DADOS	
ETAPA 3: ELEGIBILIDADE	
QUANTITATIVO DE ARTIGOS LIDOS NA ÍNTEGRA	
QUANTITATIVO DE ARTIGOS EXCLUÍDOS APÓS LEITURA NA ÍNTEGRA	
QUANTITATIVO DE ARTIGOS INCLUSOS PARA A REVISÃO	