ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

AC&T – SP

A Relevância/Incidência da Cândida spp. em infecções hospitalares: Uma Revisão Sistemática da Literatura

JULIANA MARIA SALES DELGADO

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO
2024

JULIANA MARIA SALES DELGADO

A Relevância/Incidência da Cândida spp. em Infecções Hospitalares: Uma Revisão Sistemática da Literatura

Trabalho de Conclusão da Pós Graduação em
Microbiologia clínica e laboratorial, em São José do Rio Preto.

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO
2024

RESUMO

As infecções hospitalares por Cândida spp. representam um grave problema de saúde pública especialmente em unidades de terapia intensiva (UTI), onde a complexidade dos pacientes e a presença de múltiplos fatores de risco favorecem a sua ocorrência. Este trabalho tem como objetivo revisar a literatura existente sobre a epidemiologia, fatores de risco, diagnóstico, tratamento e estratégias de prevenção dessas infecções, além de discutir a importância da vigilância, a necesidade de intervenções efetivas para controlar sua disseminação e a educação em saúde para profissionais e pacientes.

Palavras-chave: Infecções hospitalares, cândida, UTI, pacientes críticos, prevenção

ABSTRACT

Hospital infections caused by Cândida spp. represent a serious public health problem, especially in intensive care units (ICU), where the complexity of patients and the presence of multiple risk factors favor their occurrence. This work aims to review the existing literature on the epidemiology, risk factors, diagnosis, treatment and prevention strategies of these infections, in addition to discussing the importance of surveillance, the need for effective interventions to control their spread and health education for professionals and patients.

Keywords: Hospital infections, cândida, ICU, critical patients, prevention

1. INTRODUÇÃO

As infecções hospitalares referem-se àquelas que se desenvolvem em pacientes internados em instituições de saúde ou que começam a manifestar sinais e sintomas característicos de infecção no período de até 72 horas após a alta hospitalar. Tradicionalmente chamadas de "infecções hospitalares", essas condições passaram a ser abordadas de maneira mais ampla, devido à adoção de uma nova terminologia. O termo atualmente utilizado é Infecção Relacionada à Assistência em Saúde (IRAS), que amplia o escopo das infecções, não se restringindo apenas aos casos em que o paciente adquire a infecção durante a internação hospitalar. Ao utilizar o termo IRAS, reconhece-se que as infecções podem surgir em diferentes contextos dentro da assistência à saúde, e não apenas no ambiente hospitalar. Isso significa que infecções podem ser contraídas em situações como atendimentos em clínicas, consultórios, centros de saúde e ambulatórios, onde o risco de infecção também é significativo. Dessa forma, a classificação de infecção relacionada à assistência em saúde visa englobar todas as infecções associadas ao atendimento médico, independentemente de o paciente estar ou não internado.[1]

Embora infecções hospitalares sejam comumente associadas a pacientes internados na unidade de terapia intensiva (UTI), onde a imunidade do paciente geralmente está comprometida, permitindo uma maior vulnerabilidade a infecções, é importante ressaltar que essas infecções podem ocorrer em diversos outros contextos dentro do sistema de saúde. [2]

Entre as infecções hospitalares, as infecções fúngicas merecem destaque, podendo ter origem endógena, ou seja, quando os microrganismos provêm da própria microbiota do paciente e se proliferam devido a fatores predisponentes, ou exógena, quando o fungo é adquirido externamente, por exemplo, através das mãos dos profissionais de saúde, cateteres, sondas e até mesmo sistemas de climatização hospitalar. [3]

Infecções por Cândida representam cerca de 80% das infecções fúngicas em hospitais. A Cândida é uma levedura que faz parte da microbiota normal do corpo humano, encontrando-se na pele, mucosa bucal, intestinal e vaginal. Em 2009, foi identificada no Japão uma nova espécie de Cândida, a *Cândida auris*, que tem se destacado globalmente, causando infecções hospitalares em cinco continentes. Esta espécie é naturalmente resistente aos medicamentos comumente usados no tratamento de candidíase, o que torna seu manejo mais desafiador. [4]

Vale destacar que a identificação de infecções sanguíneas causadas por *Cândida spp.* é particularmente desafiadora, uma vez que os sintomas dessas infecções podem ser inespecíficos. O diagnóstico geralmente é feito por meio do isolamento do microrganismo em hemoculturas, considerado

o padrão-ouro para confirmação. Contudo, as culturas de sangue para identificação de espécies de *Cândida* apresentam baixa sensibilidade, com uma alta taxa de resultados falso-negativos. [37]

Dado o aumento significativo na incidência de infecções hospitalares causadas por Cândida, este trabalho tem como objetivo apresentar uma análise epidemiológica e patogênica dessas infecções, abordando os principais fatores de risco e os métodos de controle mais eficazes.

2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar a relação e a incidência de infecções por Cândida spp, em ambientes hospitalares, analisanto fatores predisponentes, padrões relacionados com a sua resistência e suas implicações clínicas, visando contribuir para a elaboração de estratégiasde prevenção e controle dessas infecções.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

- Analisar a taxa de incidência de infecções por Cândida spp.
- Identificar os principais fatores de risco assosciados ao desenvolvimento de infecções por Cândida spp. em ambientes hospitalares.
- Analisar os padrões de resistência antifúngica das cepas de Cândida isoladas em infecções hospitalares.
- Investigar as implicações clínicas das infecções por Cândida spp., incluindo desfechos e complicações associadas.

3. METODOLOGIA

Este estudo foi desenvolvido a partir de revisões bibliográficas com o objetivo de analisar a literatura disponível, fundamentando-se em artigos científicos sobre A Relevância/Incidência da Cândida spp. em Infecções Hospitalares. Foram considerados artigos em português e inglês. As fontes utilizadas incluíram: PubMed, SciELO e Google Scholar.

Os artigos selecionados devem abordar especificamente A Relevância/Incidência da Cândida spp. em Infecções Hospitalares. Estudos que não tratem do tema de forma direta foram excluídos.

Como este trabalho se baseia em uma revisão da literatura, não é necessária a aprovação de comitês de ética. No entanto, será garantida a correta citação de todas as fontes consultadas.

4. DESENVOLVIMENTO

Infecção hospitalar por Cândida albicans

Infecção hospitalar é aquela que ocorre após a entrada do paciente no hospital, manifestando-se durante o período de internação ou mesmo após a alta, desde que tenha relação com a internação ou com os procedimentos ralizados no hospital.[4] A ocorrência de infecção hospitalar resulta de uma interação complexa entre o paciente, que pode ser suscetível, e o agente infeccioso. Os fatores relacionados ao patógeno envolvem a quantidade de microrganismos presentes, sua capacidade de causar infecção e sua virulência. O controle de infecções fúngicas em ambiente hospitalar exige uma compreensão do hospital como um ecossistema complexo.[5]

As infecções fúngicas adquiridas no ambiente hospitalar podem se manifestar de várias maneiras, como infecções na corrente sanguínea (fungemia), infecções do trato urinário (ITU), complicações em feridas cirúrgicas, abscessos cutâneos associados ao uso de cateteres, infecçõesno músculo cardíaco, entre outras. Essas infecções representam sérios desafios para a saúde pública, sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade. Elas também levam ao aumento do tempo de internação e, como consequência, aos elevados custos adicionais relacionados ao tratamento dos pacientes.[6] De acordo com os programas de Vigilância Epidemiológica dos Estados Unidos, entre 5% a 10% dos pacientes hospitalizados acabam adquirindo infecções nosocomiais.[7]

A grande parte das infecções causadas por Cândida albicans tem origem endógena, ou seja, elas se desenvolvem a partir da própria flora microbiana do paciente, quando ocorre uma proliferação excessiva ou uma alteração na localização da levedura dentro do organismo. Esses processos são geralmente desencadeados por fatores predisponentes, que podem ser tanto do hospedeiro (como condições imunológicas enfraquecidas ou distúrbios metabólicos) quanto do fungo (como a presença de cepas mais virulentas ou resistentes). Contudo, embora as infecções endógenas sejam as mais comuns, também existe a possibilidade de infecção exógena, especialmente em ambientes hospitalares. Nesse caso, o paciente pode ser contaminado por Cândida albicans a partir de fontes externas, como equipamentos médicos contaminados, superfícies de hospitais ou mesmo pela transmissão direta de outros pacientes ou profissionais de saúde. Estudos indicam que essas infecções exógenas podem ser particularmente frequentes em unidades de terapia intensiva ou em pacientes que se submetem a procedimentos invasivos, o que aumenta o risco de exposição ao fungo em ambientes hospitalares.[8] Portanto, enquanto a proliferação endógena de Cândida albicans é um fenômeno comum, é importante também considerar o risco de infecções adquiridas exogenamente, especialmente em contextos clínicos com fatores de risco elevados.

Embora Cândida albicans continue sendo a principal causa de fungemia e a espécie mais predominante em locais clinicamente relevantes, como o sangue e outros sítios críticos, diversos estudos recentes indicam um aumento no número de infecções causadas por outras espécies de Cândida.[9,10] De fato, o cenário tem mudado, com mais espécies não-albicans se tornando agentes significativos de infecções fúngicas, o que reflete uma evolução nas características epidemiológicas das infecções hospitalares [10,11,12,13].

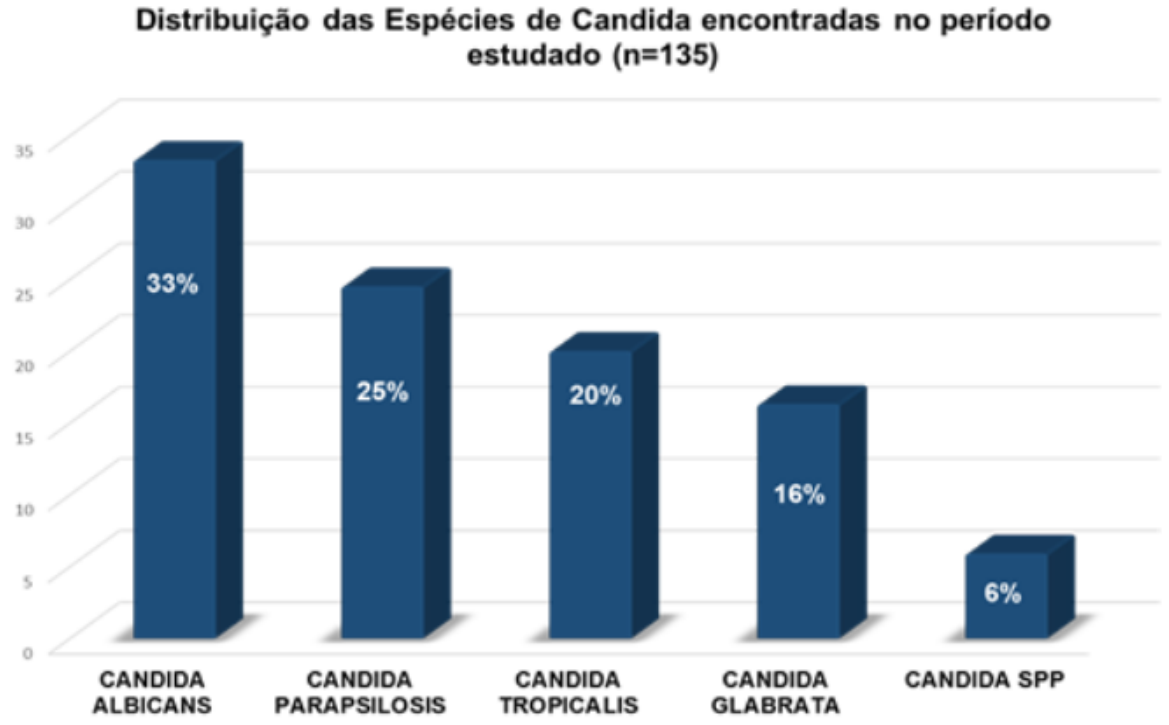
A maioria das infecções fúngicas adquiridas em ambientes hospitalares é causada por espécies do gênero Cândida.[14,15,16,17,18] Nos hospitais terciários, as infecções fúngicas representam um grande desafio, com Cândida sendo responsável por aproximadamente 80% dos casos documentados. Isso se torna um problema significativo para os profissionais de saúde, pois as infecções fúngicas podem ser difíceis de diagnosticar e tratar adequadamente, o que requer um conhecimento especializado e uma abordagem terapêutica eficaz.[19]

A incidência de infecções hospitalares causadas por fungos, especialmente por Cândida albicans, tem aumentado de forma proporcional nos últimos anos. Em vários hospitais nos Estados Unidos, por exemplo, Cândida albicans tem sido isolada com frequência em diversos locais de infecção, como no sangue, cateteres e trato urinário, o que a torna o fungo mais comumnesses contextos.[14,20]

No Brasil, estudos também têm demonstrado a relevância crescente das infecções causadas por Cândida. Em 1998, por exemplo, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, foram isoladas espécies de Cândida na urina de 166 pacientes internados. A pesquisa revelou que, após três ou mais dias de hospitalização, a candidúria foi detectada em 100 desses pacientes.[21]

Além disso, um estudo realizado em um hospital infantil público de São Paulo entre 1999 e 2004 identificou 100 casos de candidúria, com Cândida albicans representando a espécie mais frequente, em 56% dos casos. Outras espécies como Cândida tropicalis (20%), Cândida glabrata (11%) e Cândida lusitaniae (4%) também foram encontradas, com a presença de espécies como Cândida krusei (2%) e Cândida guilliermondii (2%), além de Trichosporon asahii (3%). Esses dados reforçam a ideia de que as infecções causadas por Cândida têm se tornado cada vez mais variadas, com um aumento na diversidade das espécies envolvidas, o que representa um desafio adicional no manejo das infecções nosocomiais.[22]

Figura 1 – Representação das espécies de Candida isoladas de hemoculturas em um hospital público em Mato Grosso do Sul, 2015-2018.



Fonte: Prontuários de pacientes internados em um hospital público em Mato Grosso do Sul, 2019

Esses estudos evidenciam não apenas o aumento das infecções fúngicas causadas por Cândida nos hospitais, mas também a mudança no perfil das espécies mais prevalentes.

Cândida e Candidiase

As leveduras do gênero Cândida são organismos unicelulares, ou seja, são compostas por uma única célula, e pertencem ao grupo dos eucarióticos, o que significa que possuem um núcleo celular definido e outras organelas envolvidas em funções específicas. Essas leveduras são heterotróficas, ou seja, não produzem seu próprio alimento através da fotossíntese, dependendo de fontes externas de carbono para seu metabolismo, geralmente na forma de açúcares ou outros compostos orgânicos. Como mecanismo de armazenamento de energia, as espécies de Cândida acumulam glicogênio, um polissacarídeo utilizado como reserva energética, permitindo-lhes sobreviver em condições de escassez de nutrientes. A reprodução das leveduras da Cândida ocorre, na maioria das vezes, por brotamento unipolar, um processo em que uma célula filha se desenvolve a partir da célula mãe, sendo uma cópia genérica dessa célula original. Esse método de reprodução assexuada permite uma rápida multiplicação das células e a formação de colônias.No entanto, algumas espécies do gênero Cândida têm a capacidade de formar estruturas filamentosas, como

hifas e pseudo-hifas, que são características importantes na manifestação da patogenicidade dessas leveduras. As hifas são longas ramificações celulares que, quando presentes, permitem que as células de Cândida se espalhem e se fixem mais facilmente a diferentes superfícies, facilitando a adesão às mucosas do hospedeiro. Já as pseudo-hifas são estruturas semelhantes às hifas, mas formadas por células que permanecem conectadas após o processo de divisão celular.

Essas características estruturais são de grande relevância na formação e progressão das infecções, pois ajudam a levedura a invadir tecidos do hospedeiro e a escapar dos mecanismos de defesa. Por exemplo, a capacidade de formar hifas ou pseudo-hifas dificulta a fagocitose pelas células do sistema imunológico, como os macrófagos, que tentam ingerir e destruir os patógenos. A presença dessas estruturas filamentosas cria uma espécie de barreira física, tornando o processo de eliminação do organismo mais desafiador.

Além disso, em casos de infecções mais graves, quando há uma grande quantidade de células de Cândida no organismo e uma elevada carga antigênica (quantidade de substâncias que desencadeiam a resposta imunológica), pode ocorrer uma supressão da imunidade celular. Esse fenômeno enfraquece a capacidade do sistema imunológico de combater eficazmente a infecção, tornando o hospedeiro mais vulnerável a complicações e à disseminação da infecção, o que pode agravar ainda mais o quadro clínico. Assim, a interação entre as características biológicas do gênero Cândida e a resposta imunológica do hospedeiro desempenha um papel crucial na evolução das infecções fúngicas.[7]

Entre as várias espécies do gênero Cândida, aquelas que são capazes de crescer a uma temperatura de 37°C são as que apresentam maior capacidade de causar doenças nos seres humanos, o que torna as infecções por essas cepas de particular interesse clínico. Estudos indicam que as leveduras de Cândida colonizam o trato gastrointestinal de uma parcela significativa da população adulta saudável, com estimativas variando entre 20% a 80%. Além disso, cerca de 20% a 30% das mulheres são portadoras dessas leveduras em sua flora vaginal. Embora essas leveduras sejam comensais em condições normais, ou seja, vivem no organismo sem causar danos, elas podem se tornar patogênicas em determinadas circunstâncias. Isso geralmente ocorre quando há uma alteração no sistema imunológico do hospedeiro, como em doenças que comprometem a resposta imune. Além disso, a patogenicidade também pode ser desencadeada quando há lesões nas barreiras anatômicas do corpo, como em casos de queimaduras severas ou após procedimentos médicos invasivos, que permitem o acesso das leveduras a áreas do corpo onde normalmente não estariam presentes. Nesses cenários, o equilíbrio entre o hospedeiro e as leveduras pode ser alterado, favorecendo o desenvolvimento deinfecções fúngicas.[23]

É notável um aumento no número de infecções invasivas causadas por espécies não albicans de Cândida. Em 1963, apenas cinco espécies de Cândida eram conhecidas como

patógenas para o ser humano: Cândida albicans, C. tropicalis, C. krusei, C. guilliermondii e C. parapsilosis. Atualmente, já conhecemos cerca de dezessete espécies de Cândida com relevância clínica, como C. albicans, C. tropicalis, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis, C. guilliermondii, C. kefir, C. rugosa, C. lusitaniae e C. Dubliniensis.[18]

No Brasil, pesquisas como a de Diniz (2003) detectaram a presença de Cândida guilliermondii em 52% das amostras coletadas de ambientes hospitalares, incluindo amostras das mãos e das mucosas oral e nasal de profissionais de saúde. Embora Cândida albicans tenha sido isolada em 23% dos casos positivos, a presença de outras espécies não albicans tem se tornado cada vez mais frequente. Essas leveduras são relevantes devido à alta taxa de colonização e infecção que causam no ser humano, como já mencionado. No entanto, quando o sistema imunológico do hospedeiro está enfraquecido ou quando as barreiras anatômicas, como a pele ou mucosas, são comprometidas, essas leveduras comensais podem se tornar patogênicas, provocando infecções. Condições como doenças degenerativas, câncer, imunodeficiências, tanto congênitas quanto adquiridas, e o uso de medicamentos imunossupressores podem aumentar o risco de infecção por Cândida.[23]

As infecções causadas por Cândida têm um impacto clínico significativo, uma vez que a taxa de mortalidade associada a essas infecções é alta. No entanto, é difícil estimar com precisão essa taxa devido à presença de outras doenças nos pacientes afetados. Pesquisas sugerem que a mortalidade relacionada à infecção por Cândida pode alcançar até 38%[24], com outras fontes sugerindo taxas que variam de 50 a 60%.[25, 24, 26, 27] A candidemia, infecção por Cândida na corrente sanguínea, está relacionada a uma elevada taxa de mortalidade. Diversas pesquisas têm registrado que as infecções por Cândida são responsáveis por uma parte considerável dos óbitos entre pacientes internados em hospitais.[28]

Além disso, pesquisas indicam que as infecções por *Cândida* podem estar ligadas à infecção cruzada em ambientes hospitalares, particularmente entre pacientes que utilizam cateteres. A remoção de cateteres contaminados é uma medida essencial no tratamento de pacientes com candidemia associada ao uso de dispositivos invasivos.[30] Espécies como C. parapsilosis, C. lusitaniae, C. tropicalis e C. glabrata têm sido frequentemente associadas a infecções hospitalares, especialmente em pacientes imunocomprometidos ou aqueles que recebem nutrição parenteral. [28, 30, 31]

A formação de biofilmes desempenha um papel essencial na patogênese das infecções por Cândida. Esses biofilmes, que podem se desenvolver tanto em superfícies biológicas quanto em dispositivos médicos, são compostos por uma rede densa de leveduras, hifas e pseudo-hifas, envoltas por uma matriz de polissacarídeos e proteínas. A habilidade de formar biofilmes

proporciona uma grande resistência aos tratamentos antifúngicos e à resposta do sistema imunológico, tornando o combate às infecções por Cândida ainda mais complexo.[32,33] A capacidade de aderir a materiais como cateteres e outros dispositivos médicos, juntamente com a proliferação em ambientes ricos em glicose, como ocorre com C. parapsilosis, são fatores chave que favorecem a persistência das infecções fúngicas em ambientes hospitalares.[34,35,36]

1.2. Fatores Relacionados à virulência - Proteinase

Entre fatores relacionados a virulência de levduras do gênero Cândida, as enzimas com a atividade proteolítica despertou interesse desde que foi inicialmente identificada por Staib em 1965. A purificação dessa enzima revelou que ela é uma aspartil proteinase (SAP) com peso molecular entre 42 e 45 kDa, ativa em pH ácido (2,0 a 4,0) e capaz de degradar um ampla gama de substratos, como queratina, colageno e hemoglobina. As proteinases podem ser analisadas em meios contendo albumina bovina como fonte de nitrogênio, observando diferenças entre as espécies de Cândida. Já foram sequenciados 10 genes (SAP1-10) responsáveis pela produção dessa enzima. A secreção de SAP foi confirmada “in vivo” por imunofluorescência em tecidos de hospedeiros infectados, e altos níves de anticorpos anti-SAP foram enconrados em pacientes com candidíase disseminada. Estudos também associaram a secreção de SAP com a virulência das cepas.[38]

1.3. Resistência aos antifúngicos

Cepas de leveduras de leite orgânico em paciêntes hospitalizados podem integrar a microbiota normal, colonizando a pele e o trato gastrointestinal. Essas leveduras, expostas a antifúngicos sistêmicos, como os açois usados para profilaxia de infecções graves, podem desenvolver resistência. Pacientes que passam por grandes cirurgias ou transplantes de órgãos costumam receber fluconazol ou outros antifúngicos. A esposição prolongada a baixas concentrações de medicamentos pode selecionar cepas resistentes.

Os principais grupos de antifúngicos com ação em Candida spp, de uso no Brasil, são os poliênicos, anfotericina, nistatina e os azólicos (imidazólicos e triazólicos).

A Anfotericina B é considerada droga de primeira escolha para o tratamento de candidiase sistêmica em crianças.[39] Ele age na membrana celular do fungo, aumentando sua permeabilidade assim conduzindo a lise e morte celular.

Fluconazol e Voriconazol são membros da família azóis, sendo o primeiro um composto triazólico, e o segundo um derivado sintético do primeiro. A ação dos azóis está na inibição da

Fluconazol e Voriconazol são azóis, sendo o primeiro um triazólico e o segundo um derivado do primeiro. Ambos atuam inimindo a enzima responsável pela síntese de ergosterol na membrana celular fúngica e podem ser administrados via oral ou intravenosa, com boa absorção

pelo tratp gastrointestinal.[40]

A sensibilidade de *Cândida albicans* e outras espécies varia com fatores como uso profilático e localização geográfica, *C. parapsilosis* é sensível ao cetoconazol, itraconazol e fluconazol, mas *C. albicans* e *C. tropicalis* frequentemente apresentam resistência. *C. tropicalis* tem alta resistência aos imidazólicos, e espécies não-albicans são mais resistentes ao fluconazol.[17,18]

Candida glabrata e *Candida krusei* têm alta resistência aos triazóis e são responsáveis por infecções graves. *C. glabrata* mostrou resistência ao fluconazol em 16% das amostras de crianças e 13% em adultos, enquanto *C. krusei* é intrinsicamente resistente ao fluconazol. [9]

Testes de sensibilidade in vitro são essenciais para monitorar a resistência, apoiar o tratamento de infecções e caracterizar amostras fúngicas. O método de difusão por disco, recomendado pelo NCCLS (2004), classifica os resultados como sensível, intermediário ou resistente, com bons resultados para Nistatina e outros antifúngicos. [40

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A *Cândida albicans* ainda é a espécie mais frequente em casos de candidíase, porém as espécies não-*albicans* estão mais frequentes nos casos de candidemia. *Candida albicans* possui uma maior freqüência de amostras produtoras das enzimas fosfolipase e lipase que as outras espécies, a maioria das cepas são produtoras de proteinase, enquanto que *C. glabrata* pare ser a única com baixa produção de hemolisinas. Existe uma correlação entre a atividade de proteinase, fosfolipase e lípase sugerindo algum tipo de conexão entre estas. A maioria das cepas são sensíveis a Anfotericina B, porém existem cepas resistentes ao Fluconazol que é droga de escolha para os casos de candidemia. Nem todos os casos triados pelo hospital como infecção hospitalar realmente são. Dos casos comprovados de infecção hospitalar, os fatores mais fortemente correlacionados foram o uso de cateteres e sondas e a terapia antibacteriana de amplo espectro.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stube M, Herman CTS, Benetti ERR, Stumm EMF. O enfermeiro na prevenção de infecções em terapia intensiva. Rev enferm UFPE. 2013;7(esp):6989-9.

2. Santos AV, Silva MRP, Carvalho MM, Carvalho LRB, Moura MEB, Landim CAP. Perfil das infecções hospitalares nas unidades de terapia intensiva de um hospital de urgência. Rev enferm UFPE. 2016;10(Supl. 1):194-201.

3. NASCIMENTO, AR. Infecção relacionada a assistência a saúde causada por leveduras do gênero Candida. Monografia (Graduação). Universidade Federal de Minas Gerais UFMG. Minas Gerais; 2011 30p.

4. MONTELLI, A. C. ; SERAFIM, N. M. B. ; GUT, A. L. ; BOAS, P. J. F. Villas . Considerações sobre infecção hospitalar e seu controle no Hospital das Clínicas da Faculdadede Medicina de Botucatu. **Ambito Hospitalar**, v. 14, n. 155, p. 9-14, 2002.

5. GHANNOUM, M.A.; ABU-ELTEEN, K.H. Pathogenicity determinants of *Candida*. **Mycoses**. v. 33, n.6, p. 265-82. 1990.

6. BARCHIESI, F,; CAGGIANO, G,; FALCONI DI FRANCESCO, L.; MONTAGNA, M.T,; BARBUTI, S.; SCALISE, G. Outbreak of fungemia due to Candida parapsilosis in a pediatric oncology unit. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. v. 49, p. 269-271, 2004.

7. LACAZ, S.C.; PORTO, E.; MARTINS, J.E.C.; HEINS VACCARI, E.M.; MELO, N.T. Tratado de Micologia Médica, 9ª. ed. São Paulo, Sarvier:2002.

8. STRAUSBAUGH, L.J.; SEWELL, D.L.; WARD, T.T.; PFALLER, M.A.; HEITZMAN, T.; TJOELKER, R. High frequency of yeast carriage on hands of hospital personnel. J Clin Microbiol. v.32, n. 9, p.2299-300. 1994.

9. PFALLER M.A.; JONES R.N.; MESSER S.A.; EDMOND M.B.; WENZEL R.P. National Surveillance Of Nosocomial Blood Stream Infection Due To Candida Albicans: Frequency Of Occurrence And Antifungal Susceptibility In The SCOPE Program Diagn Microbiol Infect Dis. v.31, n.1, p.327-32. 1998.

10. KRCMERY, V. J.R., KOVACICOVA, G. Longitudinal 10-year prospective survey of fungaemia in Slovak Republic: trends in etiology in 310 episodes. Slovak Fungaemia study group. Diagn Microbiol Infect Dis. v.36,p.7–11, 20000

11. WINGARD, J.R., MERZ, W.G., RINALDI, M.R., JOHNSON TR, KARP JE, SARAL R. Increase in Candida krusei infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. N. Engl. J. Med. v. 325, p. 1274–1277, 1995.

12. FRIDKIN, S.K., JARVIS, W.R.. Epidemiology of nosocomial fungal infections. Clin Microbiol Rev. v.9, p. 499–-511, 1996

13. PFALLER, M.A. Nosocomial candidiasis: emerging species, reservoirs, and modes of transmission. Clinical Infectious Diseases. v. 22 (suppl 2), p.S89-S94, 1996.

14. SCHABERG, D. R.; CULVER, D. H. AND GAYNES, R. P. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. Am. J. Med. v.91(Suppl. 3B), p.72S– 75S. 1991.

15. PFALLER, M.; AND WENZEL, R. Impact of changing epidemiology of fungal infections in the 1990s. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. v.11, p.287– 291. 1992.

16. BECK-SAGUE, C. M.; JARVIS, W. R. The National Nosocomial Infections Surveillance System.. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980–1990. J. Infect. Dis., v.167, p. 1247–1251, 1993.

17. MATSUMOTO, F. E. Leveduras isoladas de sangue, cateter e urina de pacientes internados em Hospital Público infantil de São Paulo, SP. Tese de Mestrado, ICB-USP, 2001.

18. RUIZ, L.S.; SUGIZAKI, M.F.; MONTELLI, A.C.; MATSUMOTO, F.E.; PIRES, M.F.C.; SILVA, B.C.M.; SILVA, E.H.; GAMBALE, W.; GONÇALVES DA SILVA, E.; AULER, M.E.; PAULA, C.R. Fungemia by yeasts in Brazil: ocorrence andphenotypic study of strains isolated at the Public Hospital, Botucatu, São Paulo. J. Mycol. Med., v.15, p.13-21, 2005.

19. BANERJEE, S.N.; EMORI, T.G.; CULVER, D.H.; GAYNES, R.P.; JARVIS, W.R.; HORAN T., EDWARDS, J.R.; TOLSON, J.; HENDERSON,T.; MARTONE, W.J. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989. National Nosocomial Infections Surveillance System. American Journal of Medicine, v. 91, p. 86S-89S, 1991.

20. EMORI, T. G. AND GAYNES, R. P. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. Clin. Microbiol. Rev. v. 6, p. 428–442.1993.

21. OLIVEIRA, R. D. R. DE;, MAFFEI, C. M. L, MARTINEZ, R. Infecção urinária hospitalar por leveduras do gênero Candida Rev. Assoc. Med. Bras. v.47, p.231–- 235, 2001.

22. SILVA, E.H. Candidúria em Hospital Público infantil de São Paulo: Identificação de Leveduras, Fatores Relacionados a Virulência, Biotipagem, “Killer” e Sensibilidade aos antifungicos, SP. **Tese de Mestrado**, ICB-USP, 2005.

23. DIGNANI, M.C.; SOLOMKIN, J.S.; ANAISSIE, E. Candida. In: ANAISSIE, E.; MCGINNIS, M.R.; PFALLER, M.A. (eds) Medical Mycology. 1ª Edição, Churchill Livingstone, Filadélfia, p. 195-239, 2003.

24. WEY, S. B.; MORI, M.; PFALLER, M.; WOOLSON, R. AND WENZEL, R. P. Hospital-acquired candidemia: the attributable mortality and excess length of stay. Arch. Intern. Med. v.148, p. 2642–2645. 1988.

25. KARABINIS, A.; HILL, C.; LECLERQ, B.; TANCREDE, C.; BAUME, D. AND ANDREMONT, A. Risk factors for candidemia in cancer patients: a case-control study. J. Clin. Microbiol. v.26, p.429–432. 1988.

26. BROSS, J.; TALBOT, G. H.; MAISLIN, G.; HURWITZ, S. AND STROM, B.L. Risk factors for nosocomial candidemia: a case-control study. Am. J. Med. v.87, p. 614–620. 1989.

27. KOMSHIAN, S. V.; UWAYDAH, A.; SOBEL, J.D. AND CRANE, L.R. Fungemia caused by Candida species and Torulopsis glabrata in the hospitalized patient: frequency, characteristics, and evaluation of factors influencing outcome. Rev. Infect. Dis. v.11, p.379–390. 1989.

28. FRASER, V. J.; JONES, M.; DUNKEL, J.; STORFER, S.; MEDOFF, G. AND DUNAGAN, W.C. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. Clin. Infect. Dis. v.15, p.414–421. 1992.

29. PAULA, C.R.; MATSUMOTO, F.E.; MELO, T.A. Possible catheter-related infections in a public children's hospital of São Paulo, Brazil. ASM Conference on Candida and Candidiasis, 1999, p.35, Charleston, South Carolina, USA

30. SANCHEZ, V., VAZQUEZ, J. A.; BARTH-JONES, D.; DEMBRY, L.; SOBEL, J. D. AND ZERVOS, M. J. Epidemiology of nosocomial acquisition of Candida lusitaniae. J. Clin. Microbiol. v.30, p. 3005–3008. 1992.

31. WEEMS, J. J. J. Candida parapsilosis: epidemiology, pathogenicity, clinical manifestations, and antimicrobial susceptibility. Clin. Infect. Dis. v.14, p. 756–766. 1992.

32. HAWSER, S. P. AND DOUGLAS, L. J. Biofilm formation by Candida species on the surface of catheter materials in vitro. Infect. Immun. v.62, p. 915–921. 1994.

33.CHANDRA, J.; KUHN, D.M.; MUKHERJEE, P.K.; HOYER, L.L.; MCCORMICK, T. AND GHANNOUM, M.A. Biofilm formation by the fungal pathogen Candida albicans: development, architecture, and drug resistance. J. Bacteriol. v. 183, p.5385–5394. 2001.

34. SOLOMON, S. L.; KHABBAZ, R. F.; PARKER, R. H.; ANDERSON, R. L.; GERAGHTY, M. A.; FURMAN, R. M. and MARTONE, W. J. An outbreak of Candida parapsilosis bloodstream infections in patients receiving parenteral nutrition. J. Infect. Dis. v.149, p.98–102. 1984.

35. HORN, R.; WONG, B.; KIEHN, T. E. AND ARMSTRONG, D. Fungemia in a cancer hospital: changing frequency, earlier onset, and results of therapy. Rev. Infect. Dis. v.7, p. 646–655. 1985.

36. MCCRAY, E.; RAMPELL, N.; SOLOMON, S. L.; BOND, W. W.; AND MARTONE, W. J. Outbreak of Candida parapsilosis endophthalmitis after cataract extraction and intraocular lens implantation. J. Clin. Microbiol. v.24, p. 625–628. 1986.

37.Gehring GM, Carrilho CMM, Pelisson M, Perugini M, Tano ZN. Candidemia: revisão bibliográfica. J Infect Control[Internet]. 2015 [acesso em 31 jan 2019]; 4(4):1-19. Disponível em: URL: http://www.jic-abih.com.br/index.php/jic/article/view/125

38. HUBE, B. Possible role of secreted proteinases in Candida albicans infection. Ver. Iberoam. Micol. v. 15, p. 65-68, 1998.

39.FRATARELLI, D.A.; REED, M.D.; GIACOIA, G.P.; ARANDA, J.V. Antifungal insystemic neonatal candidiasis. Drugs. v.64, p.949-68. 2004.

40. MOREIRA, D. Candidíase vulvovaginal: investigação dos aspectos epidemiológicos, fatores associados à virulência e sensibilidade aos antifúngicos, SP. Tese de Mestrado, ICB-USP, 2005.