

Luciana Wu¹
Laura Lavorato Soldati²
Patrícia Guedes Garcia³

RESUMO

Introdução: A infecção da corrente sanguínea (ICS) por leveduras, tem como principal gênero a *Candida*. As principais espécies que causam a candidemia no Brasil são *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis*, sendo a *C. albicans* a mais prevalente. Todavia, nas últimas décadas tem aumentado a prevalência de espécies de *Candida* não *albicans* (CNA) e principalmente a emergência de *Candida auris*, que possuem mecanismos de resistência aos antifúngicos mais usados, caracterizando um cenário de preocupação mundial. **Objetivo:** Avaliar a prevalência de candidemia e das principais espécies de *Candida spp.* isoladas de amostras de hemocultura e sua distribuição por setores de internação de um hospital de ensino. **Material e Métodos:** Trata-se de um estudo observacional e retrospectivo, em que foram analisadas, através de bancos de dados, hemoculturas positivas para *Candida spp.* de pacientes internados em um hospital de ensino da cidade de Juiz de Fora, Minas Gerais, no período de janeiro de 2021 a dezembro de 2022. **Resultados:** Foram analisadas 3.262 hemoculturas, sendo 1.059 (32,46%) positivas. Destas, 1.008 (95,18%) tiveram crescimento bacteriano e 51 (4,82%) tiveram crescimento de *Candida spp.* divididos em, 20 (39,22%) *C. albicans* e 31 (60,78%) CNA. Das CNA isolados, 14 foram *C. tropicalis* (45,16%), 10 *C. parapsilosis* (32,26%), 3 *C. glabrata* (9,68%), 2 *Candida kefyr* (6,45%) e 2 *Candida lusitanae* (6,45%). Dos 51 isolados de *Candida spp.*, 25 (49,02%) foram no centro de tratamento intensivo, 11 (21,57%) no bloco cirúrgico e 15 (29,41%) foram nas enfermarias. **Conclusão:** *Candida albicans* é a principal espécie relacionada a candidemia em pacientes hospitalizados, porém espécies do grupo CNA têm apresentado elevada prevalência em isolados de hemocultura, principalmente em pacientes de centro de tratamento intensivo.

Palavras-chave: *Candida*; Candidemia; Sepsis; Hemocultura.

ABSTRACT

Introduction: Bloodstream infection (BSI) by yeasts has *Candida* as its main genus. The main species that cause candidemia in Brazil are *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*, and *C. albicans* referred as the most prevalent. However, in recent decades, the prevalence of non-*albicans Candida* species (NAC) has increased and especially the emergence of *Candida auris*, which have mechanisms of resistance to the most used antifungals, characterizing a scenario of global concern. **Objective:** To evaluate the prevalence of candidemia and the main species of *Candida spp.* isolated from blood culture samples and their distribution by hospitalization sectors of a teaching hospital. **Material and Methods:** This is an observational and retrospective study, of positive blood cultures for *Candida spp.* of patients admitted to a teaching hospital in the city of Juiz de Fora, Minas Gerais, from January 2021 to December 2022. **Results:** Among 3262 blood cultures analyzed, 1059 (32.46%) of which were positive. Of these, 1008 (95.18%) had bacterial growth and 51 (4.82%) had *Candida spp.* divided into, 20 (39.22%) *C. albicans* and 31 (60.78%) NAC. Of the NAC isolated, 14 were *C. tropicalis* (45.16%), 10 *C. parapsilosis* (32.26%), 3 *C. glabrata* (9.68%), 2 *Candida kefyr* (6.45%) and 2 *Candida lusitanae* (6.45%). Of the 51 *Candida spp. isolates*, 25 (49.02%) were in the intensive care unit, 11 (21.57%) in the operating room and 15 (29.41%) were in the wards. **Conclusion:** *Candida albicans* is the main species related to candidemia in hospitalized patients, but species from the NAC group have shown high prevalence in blood culture isolates, especially in the intensive care unit patients.

Key-words: *Candida*; Candidemia; Sepsis; Blood Culture.

¹Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

²Hospital Universitário, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

³Departamento de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

✉ Patrícia Garcia

Campus Universitário, R. José Lourenço Kelmer, s/n, São Pedro, Juiz de Fora, Minas Gerais
CEP: 36036-900
✉ patricia.guedes@farmacia.ufjf.br

Submetido: 23/04/2023

Aceito: 17/07/2023



INTRODUÇÃO

A infecção da corrente sanguínea (ICS) é considerada uma infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS) de alta incidência hospitalar, apresentando uma taxa de 40% de mortalidade em pacientes com ICS, pela possibilidade de ocorrerem agravos, que levem ao quadro de sepse.^{1,2} A sepse é uma das maiores preocupações em termos de saúde pública, tanto devido ao elevado custo hospitalar quanto devido às taxas de mortalidade e criticidade.³

A candidemia, infecção fúngica causada por leveduras do gênero *Candida* na corrente sanguínea, tem sido uma das principais infecções relacionadas ao cenário pandêmico de *Corona Virus Disease 2019* (COVID-19), apresentando uma taxa de mortalidade associada de 15% a 20%.^{4,5} Com isso, possui uma grande importância epidemiológica em função da sua frequência de ocorrência e gravidade, principalmente em pacientes neutropênicos e/ou em uso de dispositivos invasivos.⁵ Além disso, o aumento na prevalência de espécies de *Candida* não *albicans* (CNA), principalmente o surgimento da espécie multirresistente *Candida auris* (*C. auris*), têm sido motivo de preocupação mundial nas últimas décadas, sendo listadas entre os fungos mais preocupantes pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2022.⁵⁻⁹

Dessa forma, o objetivo desse estudo é avaliar a prevalência da candidemia e das principais espécies de *Candida* spp. isoladas de amostras de hemocultura e sua distribuição por setores de internação de um hospital de ensino.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional e retrospectivo, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital Universitário de Juiz de Fora, Minas Gerais (MG), sob o Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) 44659121.2.0000.5133.

Foram analisadas, por meio de bancos de dados, hemoculturas positivas para bactérias e leveduras, de pacientes internados em um hospital de ensino da cidade de Juiz de fora (MG), no período de janeiro de 2021 a dezembro de 2022, com a finalidade de analisar a prevalência de linhagens de *Candida* spp. isoladas, fornecendo dados sobre os casos de candidemia para auxílio na melhoria no controle e prevenção dessa IRAS.

O hospital onde ocorreu a pesquisa é uma entidade sem fins lucrativos, 100% Sistema Único de Saúde (SUS). Possui 9 leitos de centro de terapia intensiva (CTI) e 128 leitos de enfermaria.

Todas as hemoculturas de pacientes hospitalizados por mais de 48 horas com suspeita clínica de ICS fizeram parte deste estudo. Foram incluídas as

hemoculturas com pelo menos uma amostra positiva central ou periférica com crescimento de bactéria ou fungos. Hemoculturas repetidas do mesmo paciente, com mesmo isolado bacteriano ou fúngico foram compiladas apenas no primeiro exame. Os episódios de candidemia e bacteriemia ocorridos antes de 48 horas de internação foram excluídos deste estudo, bem como aqueles cuja transferência intersetorial dentro do nosocômio foi inferior a 48 horas.

Coleta das amostras de hemocultura

As amostras de sangue foram coletadas de acordo com os critérios do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) previstos no documento M47-A de 2007, utilizando frascos para hemoculturas de adultos (8-10 mL) ou frascos pediátricos (1-4 mL), contendo o meio de cultura Bact/ALERT®, cujos nutrientes permitem a recuperação de uma ampla gama de microrganismos como bactérias e fungos. Os mesmos foram incubados por cinco dias em sistema automatizado Bact/ALERT 3D 60, Biomerieux® para avaliação do crescimento. O material dos frascos positivos foi submetido à coloração de Gram e posteriormente realizado isolamento e identificação dos microrganismos.¹⁰

Identificação das espécies do gênero *Candida*

As espécies do gênero *Candida* foram identificadas por métodos manuais por meio da observação das características macroscópicas das colônias em meio cromogênico, prova do tubo germinativo, microcultivo em ágar fubá e auxanograma.¹¹⁻¹³ Quando o diagnóstico por metodologia manual não foi conclusivo, as amostras foram encaminhadas à Fundação Ezequiel Dias (FUNED), na cidade de Belo Horizonte (MG), de acordo com o fluxograma estabelecido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), segundo nota técnica de nº 11/2020, dada a necessidade de identificação precisa das amostras, tendo em vista o surgimento de IRAS por *C. auris*.⁶

Análise dos dados

Foram analisados os dados referentes ao número total de hemoculturas solicitadas, hemoculturas positivas para bactérias e leveduras do gênero *Candida*. Em relação às amostras positivas para *Candida* spp. foram avaliados a espécie de *Candida* spp. isoladas e o setor de internação dos pacientes. As informações foram adquiridas por meio do prontuário *online* dos pacientes via Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários (AGHU), prontuário físico e por intermédio dos registros das culturas da Unidade de Análises Clínicas e Anatomia Patológica (UACAP) do referido hospital.

Os dados obtidos foram tabulados em planilhas, submetidos à análise percentual e plotados em gráficos

no software *Microsoft Excel*® versão 2016. Os pacientes com dados faltantes (*missing-data*), foram excluídos para evitar eventuais vieses no estudo.

RESULTADOS

De janeiro de 2021 a dezembro de 2022, foram realizadas 3.262 hemoculturas, em que 1.059 (32,46%) foram positivas. Das positivas, 1.008 (95,18%) tiveram crescimento bacteriano e 51 (4,82%) tiveram crescimento de leveduras do gênero *Candida* (Figura 1).

Das hemoculturas com crescimento de leveduras 39,22% (n= 20) foi por *C. albicans* enquanto 60,78% (n= 31) foi por CNA. Das espécies de CNA identificadas em hemoculturas, a *C. tropicalis* foi encontrada em 45,16% dos isolados, o complexo *C. parapsilosis* em 32,26%, seguido de *C. glabrata* (9,68%), *C. kefyr* (6,45%) e *C. lusitaniae* (6,45%) (Figura 2).

Os setores do hospital foram agrupados em CTI, enfermarias (medicina mulher – MM, medicina homem – MH, ginecologia – GN) e pós procedimentos cirúrgicos (cirurgia mulher – CM e cirurgia homem – CH). O setor com maior índice de candidemia foi o CTI, com 49,02% (n= 25) hemoculturas positivas. Em seguida, têm-se 29,41% (n= 15) nas enfermarias e 21,57% (n= 11) no setor de pós procedimentos cirúrgicos (Figura 3).

As espécies que causaram mais quadros de candidemia por setores foram a *C. albicans* e a *C. tropicalis*. No CTI, foram isoladas mais espécies de *C. tropicalis* com 36% (n= 9). Nas enfermarias e nos pós procedimentos cirúrgicos a espécie mais prevalente foi a *C. albicans* com 60% (n= 9) e 45,45% (n= 5) respectivamente (Figura 4).

Comparando-se a prevalência por *C. albicans* e CNA, no CTI foi de 24% e 76%, respectivamente. Nas enfermarias, houve um predomínio de 60% de *C.*

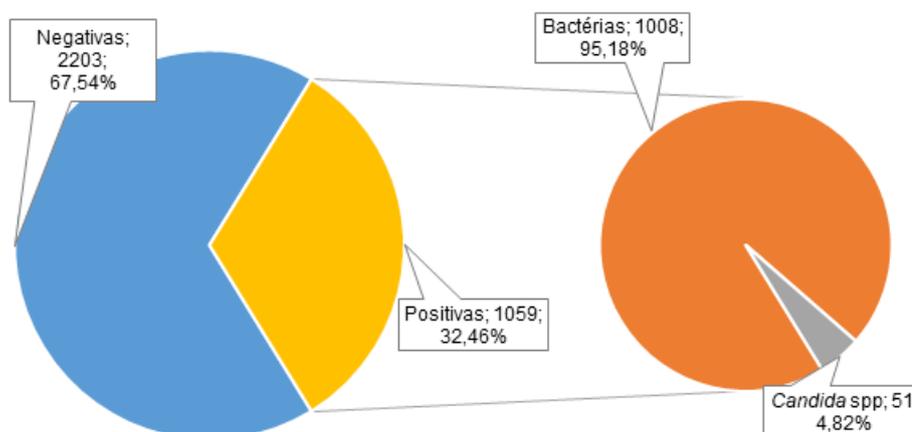


Figura 1: Hemoculturas totais dividido em negativas (sem crescimento) e positivas (quando houve crescimento de bactérias e/ou fungos). A partir da porção positiva foi plotado um novo gráfico com as hemoculturas positivas para bactérias e positivas para fungos do gênero *Candida*.

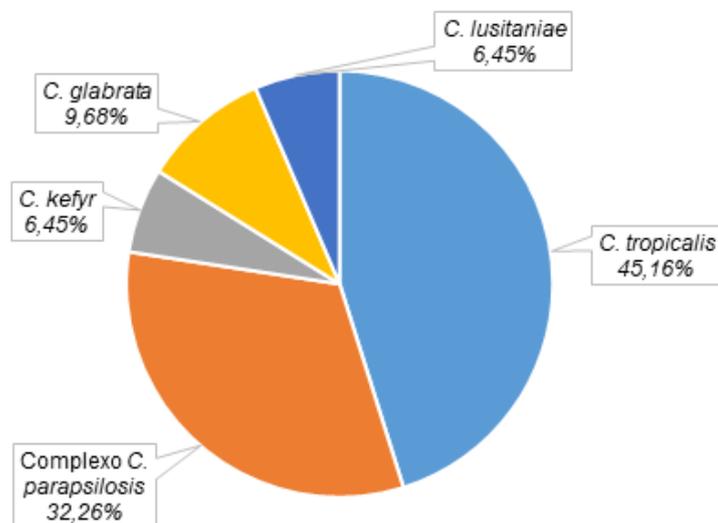


Figura 2: Espécies de CNA isoladas em hemoculturas de pacientes internados.

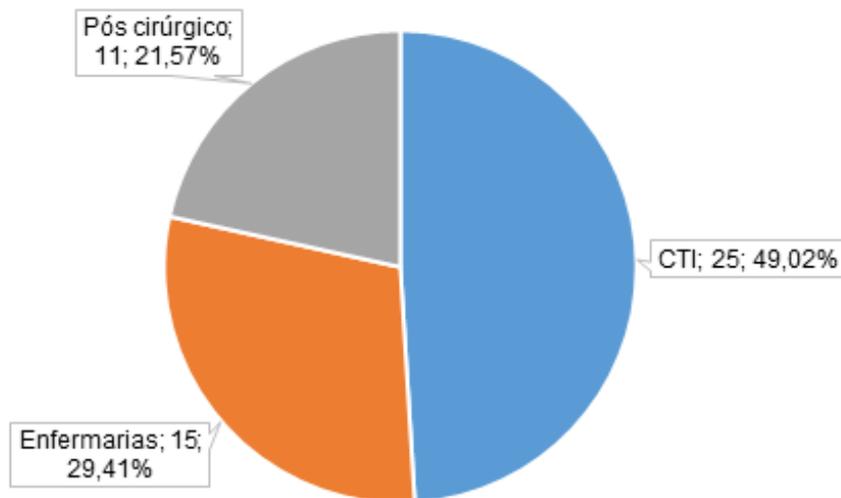


Figura 3: Prevalência de candidemia por setores do hospital.

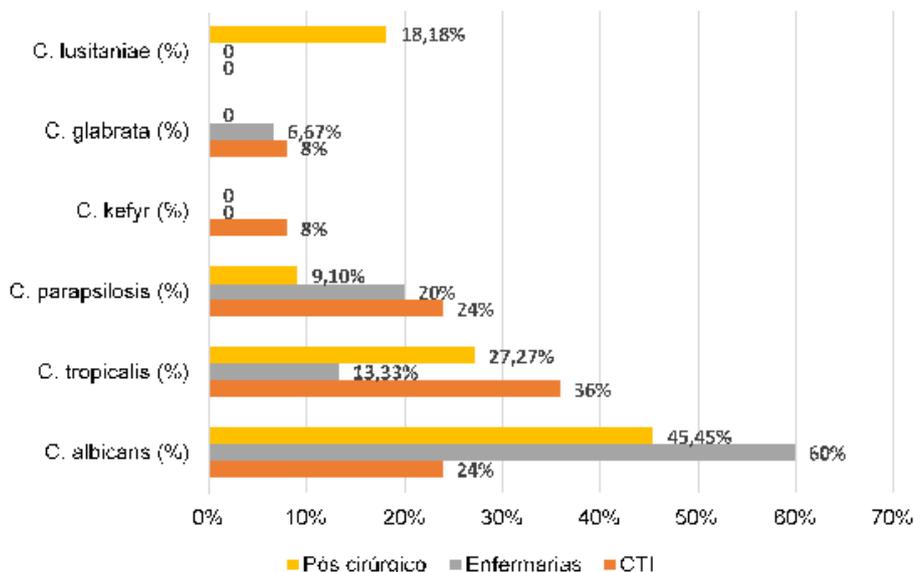


Figura 4: Distribuição das espécies de *Candida* spp. isoladas de hemoculturas por setores do hospital.

albicans com 40% de CNA e nos pós procedimentos cirúrgicos os valores foram aproximados, de 45,45% de *C. albicans* e 54,55% de CNA.

DISCUSSÃO

Nesse estudo, foram encontradas apenas leveduras do gênero *Candida* nas amostras de hemoculturas analisadas, sendo a maioria isolada de pacientes de CTI, a qual possuem um perfil característico formado por fatores de risco como imunossupressão, uso de antimicrobianos por longos períodos, internação prolongada e uso de dispositivos invasivos.^{14,15} A literatura corrobora com esse resultado, uma vez que de

todas as possíveis ICS fúngicas, o gênero que predomina com 92,6% e que apresenta uma taxa de mortalidade de 68,8% é a *Candida*, sendo a levedura mais isolada de pacientes no CTI.¹

C. albicans foi a principal espécie isolada em nosso estudo, com 39,22%. Essa espécie coloniza diversos sítios anatômicos, com capacidade de alternar entre o estado de invasão de tecidos e de adesão às células hospedeiras e vários outros mecanismos de virulência que a fazem ser o principal agente patogênico em candidemia.^{16,17} Esse padrão é observado nos estudos de Mccarty et al⁵ com 42,7% de *C. albicans* e no estudo de Liu et al¹⁸, com 46,5% de *C. albicans*.

Segundo o primeiro estudo multicêntrico

realizado no Brasil, a espécie mais isolada sempre foi a *C. albicans*.¹⁹ Entretanto, nas últimas três décadas tem acontecido uma crescente prevalência de espécies de CNA sobre a *C. albicans* em todos os continentes.^{5,7,18,20} Esse fenômeno, que também foi observado no presente trabalho, em que encontramos 39,22% de isolados de *C. albicans* e 60,78% de CNA, pode estar atrelado aos mecanismos de resistência aos antifúngicos e aos fatores de virulência adquiridos ou intrínsecos do fungo leveduriforme, por exemplo, a resistência intrínseca de *C. krusei* ao fluconazol.^{20,21}

Além disso, pacientes hematológicos e/ou que tiveram exposição prévia a antifúngicos têm demonstrado uma susceptibilidade em adquirir candidemia por CNA, o que pode explicar a crescente prevalência de espécies de CNA.¹⁸

Nos Estados Unidos, a candidemia por *C. glabrata* é de 24,3% seguida de *C. parapsilosis* com 14,8%. Em países europeus, a *C. glabrata* representa 13% a 15% e a *C. parapsilosis* de 8 a 19%.^{5,22} Já no Brasil, a incidência maior é de 23% de *C. parapsilosis*, seguido de *C. tropicalis* e 4% de *C. glabrata*.⁷ Portanto, a comparação da prevalência de espécies de CNA foi realizada preferencialmente com estudos nacionais, devido a divergência quanto à prevalência de CNA em outros países.

A fundamentação desse fenômeno de algumas regiões possuírem maiores incidências de determinadas espécies de *Candida* spp. ainda não é bem estabelecida, podendo ter influência de diversos fatores como o impacto do clima diferenciado dos países, a padronização do uso dos antifúngicos nos serviços de saúde e a forma de manuseio dos dispositivos invasivos, como os cateteres venosos, pelos profissionais de saúde.^{5,21} No estudo de Oliveira et al⁷, foi observado que 75% dos pacientes com exposição prévia a antifúngicos, tanto para profilaxia quanto para tratamento estavam infectados com CNA, sendo que há estudos relatando sobre a pressão seletiva de antifúngicos na emergência de candidemia por CNA.²⁰

No estudo prospectivo de vigilância nacional realizado por Marra et al⁴, foi obtido 65,7% de candidemia por CNA, sendo encontrado um resultado similar de 60,78% neste estudo, demonstrando que o uso excessivo de antifúngicos nos pacientes pode ter sido um dos fatores que contribuíram para esse aumento de CNA, principalmente nos pacientes do CTI que tiveram 76% de candidemia por CNA.

Neste estudo, leveduras do complexo *C. parapsilosis* foram isoladas em 32,26% das hemoculturas e *C. tropicalis* em 45,16%. O estudo multicêntrico de Barbosa também encontrou maior porcentagem para *C. tropicalis*,²³ com 35,14% dos isolados e 14,86% do complexo *C. parapsilosis*. Esse padrão é observado em outros estudos realizados em diversos países, como a Índia, Arábia Saudita, França, China e Coreia do Sul.^{18,24-}

27

Uma explicação possível para o crescente

número de infecções por *C. tropicalis* pode ser o aumento de colonização no trato gastrointestinal por espécies de CNA, o que ocorre principalmente em pacientes com doenças hematológicas com imunossupressão.¹⁸ Além disso, o uso de determinados antimicrobianos tais como vancomicina e amoxicilina, aumentam o volume celular da *C. tropicalis* e da *C. parapsilosis*, respectivamente, devido, possivelmente, a indução da filamentação celular ou aumento no conteúdo celular, por exemplo, de organelas e de vesículas.²⁸

As outras espécies de CNA que foram encontradas neste estudo, a *C. glabrata* (9,68%), a *C. kefyr* (6,45%) e a *C. lusitanae* (6,45%), foram bem menos isoladas. A *C. glabrata*, classificada como a quarta *Candida* spp. mais isolada tanto no Brasil quanto no presente estudo, foi isolada apenas em três amostras seguindo a tendência brasileira de ser apenas um pouco mais isolada que as outras espécies do gênero menos isoladas.^{23,29} O que pode ter interferido nesse achado pode ser a idade dos pacientes, em que ter mais de 60 anos é um fator de risco aumentado para a infecção por *C. glabrata*.²⁰ No entanto, neste estudo não foi possível o acesso aos outros dados do paciente para verificar essa hipótese.

Há poucas publicações sobre candidemia por *C. kefyr*. Esta espécie é considerada emergente entre pacientes com malignidades hematológicas, que costumam ser colonizadas por essa levedura, sendo preocupante entre esses pacientes.³⁰ Essa colonização pode ser devido a hospitalização adquirindo uma infecção nosocomial ou pelo tipo de tratamento medicamentoso recebido. Foi relatado que a colonização e infecção pela *C. kefyr* segue uma distribuição sazonal, apresentando elevação nos meses mais quentes do ano nos Estados Unidos.³¹ No entanto, os dois isolados deste estudo não se comparam com o estudo de Dufresne et al³¹ com dados de 2004 a 2010, dessa forma, um estudo com período mais amplo seria interessante para verificar se essa tendência sazonal da *C. kefyr* acontece no Brasil também.

Quanto à *C. lusitanae*, com 6,45% de isolados, não é uma levedura muito isolada de infecções invasivas. Essa espécie é emergente e oportunista, apesar de ter relatos em indivíduos imunocompetentes.³² Possui resistência à anfotericina B que foi relacionado com a capacidade dessa de formar pseudo-hifas, sendo classificada como levedura pleomórfica.³³ Neste trabalho foi isolado dois casos apenas no mesmo ano, que pode ser considerado pontual ou não, sendo necessário o monitoramento nos próximos anos por ser emergente, para concluir algo sobre a espécie.

A espécie *C. auris* não foi encontrada em nosso estudo. Porém, trata-se de uma espécie de grande importância clínica e epidemiológica. A primeira amostra isolada de *C. auris* no Brasil foi a partir da ponta de cateter, apresentando assim uma grande relevância nesse estudo que abrange culturas de amostras de

sangue.⁶

O CTI foi o setor predominante com mais isolados de leveduras do gênero *Candida* no nosso estudo, o que está de acordo com os dados da literatura, que relata que o CTI é o setor em que os pacientes se encontram imunologicamente mais debilitados, necessitando de maiores cuidados, sendo necessário o uso de terapias antimicrobianas de amplo espectro para diminuir a chance de ocorrência de infecções oportunistas.¹⁵ Além do uso de dispositivos como sondas nutricionais, acesso venoso para administração de medicação e ventilação mecânica para determinados pacientes, que são considerados fatores facilitadores para a infecção por microrganismos colonizantes, e que nessas condições, se tornam oportunistas, piorando o quadro do paciente.²⁹

A espécie mais isolada no CTI foi a *C. tropicalis* representando 36% dos isolados. Isto pode estar relacionado à sua capacidade de formação de biofilmes, de atividade hemolítica e de invasão do hospedeiro, que são fatores de virulência que auxiliam a colonização e infecção de pacientes no CTI.³⁴

O uso de dispositivos invasivos em pacientes do CTI aumenta as chances destes terem quadro de candidíase invasiva, uma vez que estes se tornam uma fonte de contaminação devido à virulência de leveduras que são capazes de formar biofilmes, principalmente em superfícies como cateteres.³⁵ Além disso, pelo tempo que esse acesso costuma permanecer, as espécies de *Candida* spp. têm uma probabilidade aumentada de aderirem no dispositivo e, aos poucos, de entrarem em contato com a corrente sanguínea do indivíduo, causando um quadro de candidemia, podendo levar a complicações mais graves, como a sepse, se não diagnosticada e devidamente tratada.³⁶ A levedura elucidada como a espécie de *Candida* spp. com maior capacidade de adesão a superfícies abióticas é a *C. parapsilosis*, com 24%, sendo a segunda espécie mais isolada no CTI neste trabalho, junto com a *C. albicans*.^{17,35,36}

O CTI teve uma prevalência de três espécies de levedura, a *C. tropicalis* com 36%, a *C. albicans* e a *C. parapsilosis* ambas com 24% cada. Esses dados convergem com a publicação brasileira de Rocha et al³⁷, com 32,1% dos isolados de *C. tropicalis*, 28,5% de *C. albicans* e 16% de *C. parapsilosis*. Observa-se que a espécie com maior incidência também foi a *C. tropicalis*, a qual possui maior índice atribuído de mortalidade por candidemia. Uma das possíveis possibilidades da *C. tropicalis* ser mais prevalente no CTI é o aumento da colonização gastrointestinal dessa espécie nos pacientes nos últimos anos.¹⁸

A prevalência da espécie de *C. albicans* em 60% nas enfermarias tem sido observado neste trabalho, devido provavelmente a não exposição aos antifúngicos, o que é um fator predisponente de infecções por CNA, que tendem a ser mais resistentes aos azóis. Em

contrapartida, pacientes pós procedimentos cirúrgicos constituem um fator de risco para desenvolvimento da candidemia com achado de 21,57% neste trabalho.²⁹

A candidemia é um fator que eleva a probabilidade do paciente internado de desenvolver a septicemia, representando cerca de 30% dos casos de pacientes com infecções por *Candida* spp.²² Além disso, a taxa de mortalidade em pacientes internados no CTI com candidemia é de 85,9% e não pacientes do CTI é 53,4%, esse dado demonstra a importância do manejo clínico ágil e preciso para o combate à ICS.¹

Os dados encontrados neste trabalho, juntamente àqueles da literatura revelam a candidíase sistêmica como um desafio para hospitais de todo mundo. Medidas de prevenção para o controle e disseminação desta IRAS devem ser tomados, principalmente os relacionados às medidas de biossegurança, como higienização das mãos, medidas adequadas do manuseio de dispositivos hospitalares e controle no uso racional de antimicrobianos.

CONCLUSÃO

Neste estudo, foi encontrado 4,82% de hemoculturas positivas para *Candida* spp., sendo a *C. albicans*, a *C. tropicalis* e o complexo *C. parapsilosis*, as espécies mais encontradas, corroborando com os resultados de publicações brasileiras sobre candidemia. Foram isolados maior número de *Candida* spp. em pacientes no CTI, especificamente, maior incidência de CNA.

A emergência de espécies de CNA e que possuem algum mecanismo de resistência vem aumentando mundialmente. Principalmente, recentemente, com o surgimento da espécie multirresistente *C. auris*. Frente a isso, há necessidade de realizar a identificação da espécie de *Candida* spp. e ampliar os estudos para conhecer o perfil epidemiológico do ambiente hospitalar com a finalidade de aprimorar a conduta e manejo clínico de pacientes com candidemia.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver qualquer conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Marra AR, Camargo LFA, Pignatari ACC, Sukiennik T, Behar PRP, Medeiros EAS et al. Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: analysis of 2,563 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Journal of Clinical Microbiology*. 2011; 49: 1866-71. doi: 10.1128/JCM.00376-11.
2. Huerta LE, Rice TW. Pathologic difference between sepsis and bloodstream infections. *The Journal of Applied Laboratory*

- Medicine. 2019; 3(04):654-63. doi: 10.1373/jalm.2018.026245.
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M et al. The Journal of the American Medical Association. 2016; 315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
4. Silva DL, Lima CM, Magalhães VCR, Baltazar LM, Peres NTA, Caligirne RB et al. Fungal and bacterial coinfections increase mortality of severely ill COVID-19 patients. The Journal of Hospital Infection. 2021; 113:145-54. doi: 10.1015/j.jhin.2021.04.001.
5. Mccarty TP, White CM, Pappas PG. Candidemia and invasive candidiasis. Infectious Disease Clinics of North America. 2021; 35(2):389-413. doi: 10.1016/j.idc.2021.03.007.
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Alerta de risco GVIMS/GGTES/Anvisa nº 01/2020. Identificação de possível caso de *Candida auris* no Brasil [Internet]. Brasília: Anvisa; c2020 [citado em 2023 abr 15]. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/identificacao-de-possivel-caso-de-candida-auris-no-brasil/ALERTA012020CANDIDAAURIS07.12.2020_2.pdf.
7. Oliveira CS, Colombo AL, Francisco EC, Lima B, Gandra RF, Carvalho MCP et al. Clinical and epidemiological aspects of Candidemia in eight medical centers in the state of Parana, Brazil: Parana Candidemia Network. The Brazilian Journal of Infectious Diseases. 2021; 25(1):1-10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.11.006>.
8. Rybak JM, Barker KS, Muñoz JF, Parker JE, Ahmhad S, Mokaddas E et al. *In vivo* emergence of high-level resistance during treatment reveals the first identified mechanism of amphotericin B resistance in *Candida auris*. Clinical Microbiology and Infection. 2021; 28(6):838-43. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.024.
9. World Health Organization. Fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Geneva: World Health Organization. 2022; [S.l]:48.
10. Oplustil CP, Zoccoli CM, Tobouti NR, Scheffer MC. Procedimentos básicos em microbiologia clínica. 4. ed. São Paulo: Sarvier; 2019.
11. Sidrim JJC, Rocha MFG. Micologia médica à luz de autores contemporâneos. Guanabara: 2004.
12. Procop GW, Church DL, Hall GS, Janda WM, Koneman EW, Schreckenberger PC, Woods GL. Diagnóstico microbiológico: texto e atlas colorido. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2018.
13. Walsh TJ, Hayden RT, Larone DH. Larone's medically important fungi: a guide to identification. 6. ed. ASM Press; 2018.
14. Martins PCA, Vaz AKMG. Infecções prevalentes na unidade de terapia intensiva de um hospital universitário. Enfermagem Brasil. 2020; 9(3):238-45. doi: <https://doi.org/10.33233/eb.v19i3.3948>.
15. Logan C, Martin-Loechhes I, Bicanic T. Invasive candidiasis in critical care: challenges and future directions. Intensive Care Medicine. 2020; 46(11):2001-14. doi: 10.1007/s00134-020-06240-x.
16. Mayer FL, Wilson D, Hube B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. Virulence. 2013; 4(2):119-28. doi: 10.4161/viru.22913.
17. Rocha WRV, Nunes LE, Neves MLR, Ximenes ECPA, Albuquerque MCPA. *Candida* genus: Virulence factors, epidemiology, candidiasis and resistance mechanisms. Research, Society and Development. 2021; 10(4):1-14. doi: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i4.14283>.
18. Liu F, Zhong L, Zhou F, Zheng C, Zhang K, Cai J et al. Clinical features, strain distribution, antifungal resistance and prognosis of patients with non-*albicans* Candidemia: a retrospective observational study. Infection and Drug Resistance. 2021; 14:3233-46. doi: 10.2147/IDR.S323583.
19. Paqualotto ACP. Epidemiologia das infecções por *Candida* spp. na corrente sanguínea: coorte retrospectiva em hospital terciário brasileiro [Tese]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2004.
20. Tortorano AM, Prigitano A, Morroni G, Brescini L, Barchiesi F. Candidemia: evolution of drug resistance and novel therapeutic approaches. Infection and Drug Resistance. 2021; 14:5543-53. doi: 10.2147/IDR.S274872.
21. Guinea J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. Clinical Microbiology and Infection. 2014; 20:5-10. doi: <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12539>.
22. Bassetti M, Vena A, Meroi M, Cardozo C, Cuervo G, Giacobbe DR et al. Factors associated with the development of septic shock in patients with candidemia: a post hoc analysis from two prospective cohorts. Critical Care. 2020; 24(117):1-9. doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2793-y>.
23. Barbosa NRF. Candidemia em unidade de terapia intensiva: estudo epidemiológico multicêntrico associado ao perfil fenotípico e genotípico dos fatores de virulência [Tese]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco; 2019.
24. Al-Musawi TS, Alkhalifa WA, Alasaker NA, Rahman JU, Alnimr AM. A seven-year surveillance of *Candida* bloodstream infection at a university hospital in KSA. Journal of Taibah University Medical Sciences. 2020; 16(2):184-90. doi: 10.1016/j.

jtuMED.2020.12.002.

25. Kim EJ, Lee E, Kwak YG, Yoo HM, Choi JY, Kim SR et al. Trends in the epidemiology of candidemia in intensive care units from 2006 to 2017: results from the Korean National Healthcare-Associated Infections Surveillance System. *Frontiers in Medicine*. 2020; 7:606976. doi: 10.3389/fmed.2020.606976.

26. Wankap R, Mogo C, Niang M, Diallo A, Balloy L, Baes L et al. Fungemia in the French Department of Mayotte, Indian Ocean: a 10 years survey. *Journal of Medical Mycology*. 2020; 31(1):101081. doi: 10.1016/j.mycmed.2020.101081.

27. Hou J, Deng J, Liu Y, Zhang W, Wu S, Liao Q et al. epidemiology, clinical characteristics, risk factors, and outcomes of candidemia in a large tertiary teaching hospital in Western China: a retrospective 5-year study from 2016 to 2020. *Antibiotics*. 2022; 11(6):788. doi: 10.3390/antibiotics11060788.

28. Evangelista AJJ. Antibacterianos β -lactâmicos e vancomicina como agentes potencializadores do crescimento e virulência de *Candida* spp. [Tese]. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará; 2018.

29. Oliveira JS, Pereira VS, Castelo-Branco DSCM, Cordeiro RA, Sidrim JJC, Brilhante RSN et al. The yeast, the antifungal, and the wardrobe: a journey into antifungal resistance mechanisms of *Candida tropicalis*. *Canadian Journal of Microbiology*. 2020; 66(6):377-88. doi: 10.1139/cjm-2019-0531.

30. Sendid B, Lacroix C, Bougnoux ME. Is *Candida kefyr* an emerging pathogen in patients with oncohematological diseases? *Clinical Infectious Diseases*. 2006; 43(5):666-67. doi: <https://doi.org/10.1086/506573>.

31. Dufresne SF, Marr KA, Sydnor E, Staab J, Karp J, Lu K et al. Epidemiology of *Candida kefyr* in patients with hematologic malignancies. *Journal of Clinical Microbiology*. 2014; 52(6):1830-7. doi: 10.1128/JCM.00131-14.

32. Pietrucha-Dilanchian P, Lewis RE, Ahmad H, Lechin AE. *Candida lusitanae* catheter-related sepsis. *Annals of Pharmacotherapy*. 2001; 35(12):1570-4. doi: 10.1345/aph.1A077.

33. Mendoza-Reyes DF, Gómez-Gaviria M, Mora-Montes HM. *Candida lusitanae*: biology, pathogenicity, virulence factors, diagnosis, and treatment. *Infection and Drug Resistance*. 2022; 15:5121-35. doi: 10.2147/IDR.S383785.

34. Rocha CHHL, Rocha FMG, Mendonça MAS, Pereira EWAP, Silva FMC, Silva ARS et al. Virulência de isolados clínicos de *Candida tropicalis*. *Revista de Investigação Biomédica*. 2017; 9(2):118-28.

35. Yamin DH, Husin A, Harun A. Risk factors of *candida parapsilosis* catheter-related bloodstream infection. *Frontiers in Public Health*. 2021; 9:631865. doi: 10.3389/

fpubh.2021.631865.

36. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper J, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *The New England Journal of Medicine*. 2015; 372:1629-38. doi: 10.1056/NEJMoa1415236.

37. Rocha APS, Nunes M, Santos FAG, Neto LNA, Oliveira TF, Alves AIS et al. Perfil epidemiológico das leveduras sistêmicas em Unidades de Terapia Intensiva de hospitais públicos da cidade do Recife – PE, Brasil. *Brazilian Journal of Health Review*. 2020; 3(6):19098-111. doi: <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n6-295>.