

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

ARATÃ OLIVEIRA CORTEZ COSTA

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS MICOSES SUPERFICIAIS CAUSADAS POR  
LEVEDURAS DO GÊNERO *Candida* EM LABORATÓRIO DE JOÃO PESSOA-PB

JOÃO PESSOA – PB

2015

ARATÃ OLIVEIRA CORTEZ COSTA

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS MICOSES SUPERFICIAIS CAUSADAS POR  
LEVEDURAS DO GÊNERO *Candida* EM LABORATÓRIO DE JOÃO PESSOA-PB

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentada em cumprimento aos requisitos  
necessários para obtenção do certificado de  
graduação em Farmácia, da Universidade  
Federal da Paraíba – UFPB.

ORIENTADORA: PROF.<sup>a</sup> DR.<sup>a</sup> EDELTRUDES DE OLIVEIRA LIMA

JOÃO PESSOA-PB  
2015

C837p Costa, Aratã Oliveira Cortez.

Perfil epidemiológico das micoses superficiais causadas por leveduras do gênero *Candida* em laboratório de João Pessoa-PB / Aratã Oliveira Cortez Costa - - João Pessoa: [s.n.], 2015.

40f. : il.

Orientadora: Edeltrudes de Oliveira Lima.

Monografia (Graduação) – UFPB/CCS.

1. Epidemiologia. 2. *Candida*. 3. João Pessoa (PB) - Laboratório.

BS/CCS/UFPB

CDU: 616-036.22(043.2)

ARATÃ OLIVEIRA CORTEZ COSTA

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS MICOSES SUPERFICIAIS CAUSADAS POR  
LEVEDURAS DO GÊNERO *Candida* EM LABORATÓRIO DE JOÃO PESSOA-PB

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado em: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

BANCA EXAMINADORA

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Edeltrudes de Oliveira Lima  
Presidente da banca examinadora

---

Prof. Dr. Adalberto Coelho da Costa  
Avaliador

---

Me. Janiere Pereira de Sousa  
Avaliadora

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à minha família, por me ajudarem a ser o que sou hoje, bem como me incentivarem a cada dia a seguir meu sonho da graduação em Farmácia. Em especial aos meus pais Ubiratan e Luzia, por todo sacrifício empregado a mim durante todo esse decorrer da graduação.

À minha orientadora, Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Edeltrudes de Oliveira Lima, exemplo de eficiência e sabedoria, pelo acolhimento em seu laboratório e pela confiança depositada em mim para realização dessa pesquisa.

Aos meus colegas de curso, que me ajudaram na minha formação pessoal e profissional, nunca me deixando desistir e que se tornaram cada vez mais importantes pilares na minha formação profissional e intelectual.

A todos os professores da graduação em Farmácia que contribuíram e contribuem, com imensa generosidade, compartilhando seu conhecimento conosco.

Aos funcionários, professores e alunos da pós graduação que compartilhamos espaço e conhecimento, e que de alguma forma me ajudaram e me proporcionaram grande aprendizado no Laboratório de Micologia DCF\UFPB.

Aos meus amigos, irmãos, conhecidos e todos de João Pessoa que de alguma forma me proporcionaram momentos que sempre lembrarei e por sempre estarem comigo me apoiando e me incentivando.

A todos que, embora não tenham sido citados, contribuíram, direta ou indiretamente, para realização deste trabalho e me ajudaram a ser quem sou hoje.

COSTA, A.O.C. **Perfil epidemiológico das micoses superficiais causadas por leveduras do gênero *Candida* em laboratório de João Pessoa-PB.** 40 p., Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2015.

## RESUMO

Perfis epidemiológicos de todo o mundo indicam que as micoses superficiais estão entre as doenças humanas mais comuns. Acredita-se que afetam 20% a 25% da população mundial, interferindo na execução das tarefas diárias e em práticas desportivas realizadas pelos pacientes acometidos. As leveduras do gênero *Candida* têm grande importância pela alta frequência com que colonizam e infectam o hospedeiro humano. Espécies de *Candida* fazem parte da microbiota normal da pele, boca, trato gastrointestinal e trato geniturinário. Entretanto, estes micro-organismos comensais tornam-se patogênicos caso ocorram alterações nos mecanismos de defesa do hospedeiro. Em todo o mundo estima-se que 25% a 50% dos indivíduos sadios possuam *Candida* como parte da microbiota normal da boca, sendo *C. albicans* responsável por 70% a 80% dos isolados. As micoses não constituem doenças de notificação obrigatória, assim não se tem ideia exata da extensão do problema no estado da Paraíba. Tal fato mostra a necessidade de realização periódica de levantamentos da frequência das micoses e de seus agentes etiológicos, como medida de prevenção epidemiológica. Assim, esse trabalho objetivou contribuir para o conhecimento da atual frequência e etiologia das micoses superficiais causadas por leveduras do gênero *Candida* ocorridas no município de João Pessoa-PB. Foram analisados todos os resultados de exames micológicos dos pacientes atendidos em laboratório privado, durante o período de agosto de 2010 a setembro de 2014, obtendo um total de 2479 laudos. O laudo consta de resultado do exame micológico direto e cultura. Com relação às espécies do gênero *Candida* envolvidas no estudo, observou-se 79 (27,4%) amostras positivas para *C. krusei*, 69 (24,0%) casos de *C. tropicalis*, 69 (24,0%) casos de *C. albicans*, 29 (10,1%) casos de *C. guilliermondi*. Com uma predominância no gênero feminino (75%) e de laudos positivos na região das unhas, (onicomicoses) (60%), que difere dos dados epidemiológicos normais do Brasil. Sendo assim faz-se necessário estudo mais abrangente sobre o tema e uma formulação de um perfil epidemiológico regional.

**Palavras chave:** *Candida*, Epidemiologia, João Pessoa-PB

COSTA, A.O.C. **Perfil epidemiológico das micoses superficiais causadas por leveduras do gênero *Candida* em laboratório de João Pessoa-PB.** 40 p., Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2015.

### ABSTRACT

Epidemiological profiles indicate that superficial mycoses are among the most common human diseases. It is believed that affect 20% to 25% of the world population, affecting the execution daily tasks and sporting activities undertaken by affected patients. The *Candida* yeasts have a great importance for the high frequency which colonize and infect the human host. *Candida* species are part of the normal flora of the skin, mouth, gastrointestinal tract and genitourinary tract. However, these commensal microorganisms become pathogenic if there are changes in host defense mechanisms. Worldwide it is estimated that 25% to 50% of healthy individuals have *Candida* as part of the normal oral microbiota, with *C. albicans* accounts for 70% to 80% of the isolates. Fungal infections are not noticeable diseases, so do not have exact idea of the extension problem in the state of Paraíba. This fact shows the need to perform periodic surveys of the frequency of mycosis and its etiological agents, as a measure of epidemiological prevention. Thus, this study aimed to contribute to the knowledge of the current frequency and etiology of superficial mycoses caused by *Candida* yeasts occurred in the city of João Pessoa, PB. We analyzed all the results of mycological of patients seen in a private laboratory during the period August 2010 to September 2014, obtaining a total of 2479 reports. The award consists of a result of the direct mycological examination and culture. Regarding the *Candida* species involved in the study, there were 79 (27.4%) positive for *C. krusei*, 69 (24.0%) cases of *C. tropicalis*, 69 (24.0%) cases of *C. albicans*, 29 (10.1%) cases of *C. guilliermondi*. With a higher prevalence in women (75%) and positive reports in the region of the nails (onychomycosis) (60%). What differs from the normal epidemiological data from Brazil. Therefore it is necessary to more comprehensive studies on the subject and a formulation of a regional epidemiological profile.

**Keywords:** *Candida*, Epidemiology, João Pessoa-PB.

## LISTA DE GRÁFICOS

**GRÁFICO 1.** Relação entre o numero de casos positivos para leveduras do gênero *Candida* de acordo com a faixa etária e gênero dos pacientes.....26

**GRÁFICO 2.** Distribuição dos casos positivos de leveduras do gênero *Candida*, de acordo com o local da lesão.....27

**GRÁFICO 3.** Distribuição das espécies de *Candida* encontradas nos exames.....28

**GRAFICO 4.** Distribuição das espécies de *Candida* de acordo com o gênero.....31

## **LISTA DE TABELAS**

**TABELA 1.** Relação entre a faixa etária e o acometimento por cada espécie de leveduras do gênero *Candida*.....29

**TABELA 2.** Correlação da etiologia das lesões com o local afetado.....30

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	10
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	13
2.1 OBJETIVO GERAL.....	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
<b>3. REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	15
3.1 GÊNERO <i>Candida</i> .....	15
3.2 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO.....	16
3.3 FATORES DE VIRULENCIA E PATOGENIA.....	18
3.4 IDENTIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO.....	19
3.5 TRATAMENTO.....	20
<b>4. METODOLOGIA</b> .....	23
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	25
<b>6. CONCLUSÕES</b> .....	33
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	35

# *Introdução*

## 1. INTRODUÇÃO

Os fungos que infectam a pele vivem na camada mais externa da pele (estrato córneo) e não penetram mais profundamente. Algumas infecções micóticas não provocam sintomas ou só provocam uma pequena irritação, escamação e vermelhidão. Outras infecções micóticas provocam pruridas, inflamação, bolhas e uma grande escamação. Os fungos costumam fixar-se em zonas húmidas do corpo, onde roçam duas superfícies cutâneas: entre os dedos dos pés, nas virilhas e por baixo das mamas. As pessoas obesas são mais propensas a sofrer estas infecções porque possuem muitas pregas cutâneas (MURRAY et al., 2009).

Perfis epidemiológicos de todo o mundo indicam que as micoses superficiais estão entre as doenças humanas mais comuns. Acredita-se que afetam 20% a 25% da população mundial, interferindo na execução das tarefas diárias e em práticas desportivas realizadas pelos pacientes acometidos. Estima-se que constituem o terceiro distúrbio cutâneo mais encontrado em crianças menores de 12 anos de idade e o segundo mais comum na população com maior idade, variando de acordo com gênero, idade, grupo étnico e hábitos culturais, sociais e região geográfica dos indivíduos.(POLO, GRAZZIOTIN, 2011)

As leveduras do gênero *Candida* têm grande importância pela alta frequência com que colonizam e infectam o hospedeiro humano. Espécies de *Candida* fazem parte da microbiota normal da pele, boca, trato gastrointestinal e trato genitourinário. Entretanto, estes micro-organismos comensais tornam-se patogênicos caso ocorram alterações nos mecanismos de defesa do hospedeiro (DIGNANI et al., 2003).

Fungos de diversas espécies são encontrados na superfície do corpo como colonizadores ambientais transitórios, sem obter benefícios. Causando numerosos efeitos sobre os seres humanos, entretanto, pode ser difícil a determinação de seu papel em uma infecção. As leveduras do gênero *Candida* costumam infectar a pele e as membranas mucosas, como as que revestem a boca e a vagina. Podem invadir tecidos mais profundos, como o sangue, provocando candidíase sistêmica. Essa infecção muito mais grave e mais frequente em pessoas imunodeprimidas, como portadores do vírus HIV e pacientes tratados com quimioterapia, além dos que permanecem longos períodos em unidades de terapia intensiva.(MURRAY et al., 2009)

Terapia para infecções por *Candida* tornou-se um desafio, pois o tratamento é difícil devido à natureza eucariótica das células fúngicas, que são similares às células hospedeiras (ENDO et al., 2010). A principal espécie do gênero *Candida* de interesse clínico é *C. albicans*, entretanto, tem se descrito aumento progressivo de casos de doenças superficiais e invasivas envolvendo isolamentos de *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. lusitanae* e *C. dubliniensis*, entre outras (COMPERTZ et al., 2004).

As micoses não constituem doenças de notificação obrigatória, assim não se tem ideia exata da extensão do problema no estado da Paraíba. Tal fato mostra a necessidade de realização periódica de levantamentos da frequência das micoses e de seus agentes etiológicos, como medida de prevenção epidemiológica.

# *Objetivos*

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

O presente estudo objetivou elaborar um perfil epidemiológico dos casos de infecções fúngicas superficiais causadas por leveduras do gênero *Candida*, atendidos em um laboratório de análises clínicas da rede privada no município de João Pessoa-PB, no período de agosto de 2010 a setembro de 2014.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a prevalência de resultados de exames micológicos positivos para leveduras do gênero *Candida*;
- Observar qual a incidência de micoses superficiais em relação à idade, gênero dos pacientes atendidos e local da lesão;
- Averiguar quais os sítios anatômicos mais acometidos por espécies do gênero *Candida* em cada faixa etária da população analisada, bem como gênero mais frequente;
- Verificar a frequência de cada espécie de leveduras nos laudos analisados correlacionando com o local de lesão e faixa etária acometida;
- Analisar estudos epidemiológicos anteriores realizados em outras áreas geográficas, bem como pesquisas anteriores executadas na região de João Pessoa – PB sobre o tema, a fim de observar as possíveis variações existentes no perfil epidemiológico entre uma região e outra ou ao longo do tempo.

# *Referencial Teórico*

### 3. REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 GÊNERO *Candida*

*Candida* spp. colonizam o homem e outros animais de sangue quente, sendo encontradas no homem e na natureza em todo o mundo. O principal sítio de colonização é o trato gastrointestinal, desde a boca até o reto. Esses organismos também podem ser encontrados como comensais na vagina e na uretra, na pele e sob as unhas das mãos e dos pés. *C. albicans*, agente etiológico mais comum da doença no homem, também já foi encontrado, além de humanos e animais, no ar, na água e no solo. Estas leveduras podem causar infecções superficiais como afta e vaginite. No entanto, se o sistema imunológico do hospedeiro torna-se comprometido, podem causar infecções sistêmicas graves. Fatores de risco para os pacientes incluem a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), terapia com anticancerígenos, transplante de órgãos, cirurgia abdominal, cateteres, diabetes e uso de antibióticos de largo espectro (ENDO et al., 2010; MURRAY et al., 2009).

De acordo com sua classificação taxonomica, *Candida* pertence ao filo dos Ascomycetes, classe Blastomycetes, ordem Cryptococcales, família Cryptococcaceae e gênero *Candida*, que apresenta cerca de 200 espécies, das quais apenas 12 são agentes principais de doenças. As principais espécies de interesse clínico são: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis*, *C. kefyr*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis* e *C. lusitaniae* (LÓPEZ-MARTÍNEZ, 2010).

A espécie *Candida albicans* é a principal do gênero *Candida* que apresenta interesse clínico, é um patógeno oportunista que habita o corpo humano de forma comensal e é a maior causa de infecções fúngicas em humanos. Por possuir muitos fatores de virulência, tais como a adesão, formação de biofilme e transformação morfológica. Assim, mecanismos moleculares envolvidos com a patogenicidade de espécies de *Candida* são estudados na perspectiva da elaboração de fármacos que apresentem maior especificidade e, conseqüentemente, menores efeitos indesejáveis. Como um organismo dimórfico, *C. albicans* tem a capacidade de alternar entre a forma de leveduras esféricas e hifas alongadas, e esta conversão é correlacionada com a sua

virulência. Em pacientes imunocomprometidos, tais como pacientes com vírus da imunodeficiência humana (AIDS) e pacientes transplantados em terapia imunossupressora este micro-organismo tem multiplicada sua virulência (JIN et al., 2010; MONGE et al., 2006; MURZYN et al., 2010).

*C. tropicallis* apresenta considerável potencial biológico como agente oportunista quando o hospedeiro encontra-se neutropênico, quando há supressão da microbiota bacteriana pelo uso de antimicrobianos ou danos na mucosa. Em estudos de candidemia, *C. tropicallis* tem sido a mais frequente isolada entre as não-*albicans* em algumas regiões brasileiras (sudeste e sul) (COLOMBO et al., 2006). Já *C. parapsilosis* é responsável principalmente por candidemias em crianças e recém nascidos prematuros, chegando a 50% de prevalência (LEVY, 1998).

*C. krusei* tem-se mostrado como um patógeno hospitalar ocasional, particularmente em pacientes portadores de doenças hematológicas malignas. Tendo sido ainda detectada nas mãos de profissionais da saúde, mas isso não evidencia disseminação nosocomial (HOPE et al., 2002). *C. glabrata* surge como um importante patógeno hospitalar sendo mais prevalente em pacientes idosos (DIEKEMA, et al., 2002).

As diferentes manifestações clínicas das candidíases podem ser divididas em três grandes grupos, de acordo com o local de infecção e reação do hospedeiro, sendo eles: Candidíase cutâneo-mucosa, quando há uma formação de quadros clínicos; Candidíase sistêmica, quando há o contato da levedura com a corrente sanguínea possibilitando uma disseminação da infecção com sintomas por todo o corpo; e Candidíase alérgica, que é quando o organismo hospedeiro não apresenta uma positividade dos exames sorológicos para *Candida* (SIDRIM et al., 2004).

### 3.2 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO

Em todo o mundo estima-se que 25% a 50% dos indivíduos saudáveis possuam *Candida* como parte da microbiota normal da boca, sendo *C. albicans* responsável por 70% a 80% dos isolados. As taxas de portadores normais se mostram substancialmente elevadas em pacientes hospitalizados, portadores de infecção pelo HIV, usuários de

próteses dentárias, diabéticos, pacientes sob quimioterapia antineoplásica, recebendo antibióticos, e crianças. Virtualmente todos os seres humanos podem ser portadores de uma ou mais espécies de *Candida* em seu trato gastrointestinal (MURRAY et al., 2010).

No Brasil, são de grande importância as espécies *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*, cujas frequências de isolamento no geral são bem próximas, apesar de relatos de variações entre os estudos realizados em diferentes regiões do país. Ambas as espécies disputam a colocação de 2ª espécie mais comumente isolada, sendo que em alguns casos, mesmo individualmente, se equiparam e até ultrapassam a frequência de isolamento de *C. albicans* (COLOMBO et al., 2006).

Em pesquisas realizadas no Brasil, foi identificado *C. parapsilosis* como a principal causa de candidemia em pacientes pediátricos, com 38,5% dos casos. Em outro estudo, realizado no nordeste do Brasil, foi evidenciada a importância desta espécie em episódios de candidemia, uma vez que foi o principal patógeno isolado durante dois anos de pesquisa, e apresentou a segunda maior taxa de mortalidade (MEDRANO et al., 2006; PASQUALOTTO et al. 2005).

Ao contrário de *C. parapsilosis*, que é disseminada predominantemente por via exógena, grande parte das infecções causadas por *C. tropicalis* são de origem endógena. Desta forma, esta espécie possui considerável potencial biológico como agente oportunista em pacientes acometidos por câncer, doenças hematológicas e quando há supressão da microbiota bacteriana pelo uso de antimicrobianos ou danos em mucosas (RICHARDSON e LASS-FLORL, 2008).

Em estudo com pacientes portadores de afecções no trato urinário, os dados mostraram que, de 166 isolados de amostras de urina, 53% corresponderam a *C. tropicalis*, e somente 36% a *C. albicans*. Cada vez mais, estudos epidemiológicos evidenciam as características clínicas dos pacientes e as condutas médicas da região em questão como os principais motivos de variação na distribuição de espécies de *Candida* em ambientes hospitalares (OLIVEIRA et al., 2001).

Estratégias de intervenções antifúngicas profiláticas precoces (preventivas ou empíricas) têm sido cada vez mais recomendadas, antes da detecção de *Candida* spp. Pois o atraso no início da terapia antifúngica está associado ao aumento na taxa de mortalidade em pacientes com candidíase invasiva e candidemia. Tais estratégias seguem modelos de risco preditivos baseados em fatores clínicos e/ou parâmetros de

colonização por espécies de *Candida*, sendo a candidúria um dos itens considerados e calculados para o estabelecimento do risco preditivo (OSTROSKY-ZEICHNER et al., 2007).

Nas últimas décadas observa-se um aumento progressivo no isolamento de espécies de *Candida não-albicans* em ambientes hospitalares, sendo que a este grupo têm sido atribuídas as maiores taxas de mortalidade, tolerância a altas doses de antifúngicos e resistência intrínseca a estas drogas (PFALLER e DIEKEMA , 2007).

### 3.3 FATORES DE VIRULÊNCIA E PATOGENIA

O poder patogênico das leveduras do gênero *Candida* pode ser traduzido por algumas características como o fato de só as leveduras capazes de crescer a 37°C são potencialmente patogênicas ao homem. A capacidade de formação de estruturas filamentosas como hifas e pseudohifas com mais de 200 µm de comprimento, próprias de algumas espécies de *Candida*, o que pode representar um obstáculo para a fagocitose que é o principal meio de defesa do organismo contra esse tipo de infecção. Algumas espécies dessas leveduras podem produzir metabolitos capazes de produzir reações alérgicas do tipo imediato e tardio. Nas infecções onde há uma grande população de micro organismos colonizando o hospedeiro, há uma inundação antigênica que pode causar depressão da imunidade celular. Podem produzir lipases e proteases capazes de lisar o meio em torno dela e assim capacitar uma maior infecção. E há uma grande variação fenotípica e de aderência (SIDRIM et al., 2004).

A grande maioria dos estudos de caracterização destes fatores de virulência foi realizada empregando-se a espécie *C. albicans* como modelo, tanto em experimentos *in vitro* quanto *in vivo*. Entretanto, com a emergência de espécies de *Candida não-albicans* e consequente importância clínica que elas adquiriram estudos comparativos relacionados a estas espécies começaram a ser explorados. A evidência inicial de que a manifestação destes fatores ocorre de forma diferenciada entre as espécies despertou o interesse da comunidade científica, que atualmente está na corrida para a descoberta e elucidação de eventos biológicos referentes a fatores de virulência peculiares a cada espécie de *Candida*.

*Candida* spp. pode provocar infecção cutânea localizada em áreas nas quais a superfície da pele é ocluída e úmida (p. ex., região inguinal, axilas, membranas dos dedos dos pés e dobras da mama). Essas infecções se apresentam como um exantema, com prurido e lesões vesiculopustulares eritematosas. Quadros de onícomicosose e paroníquia podem ocorrer no ambiente de microbiota mista, o que inclui *Candida*. As espécies mais frequentemente envolvidas são *C. albicans*, *C. parapsilosis* e *C. guilliermondii* (MURRAY et al., 2010).

### 3.4 IDENTIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO

Ao longo do tempo houve uma melhoria na tecnologia de confecção de meios de cultura, e isso vem possibilitando a identificação de espécies de importância para o diagnóstico da micose mais prevalente universalmente, no entanto, o padrão ouro durante muitos anos para isolamento primário de *Candida*, tem sido baseado em protocolos que incluem semeadura do material clínico em ágar Sabouraud dextrose adicionado de cloranfenicol (ASDC), que é o meio mais frequentemente empregado nos isolamentos primários (AGARWAL et al., 2011). Além disso podem ser realizados testes de micromorfologia, como o de formação de tubos germinativos após crescimento em soro fetal bovino e observação de formação de clamidoconídios após microcultivo em ágar fubá acrescido de *tween* 80, são importantes na confirmação da espécie *C. albicans*. Para outras espécies, esse protocolo se torna insuficiente, acrescentando-se a necessidade da realização de testes bioquímicos, que incluem principalmente, assimilação de fontes de C e N (Auxanograma), fermentação de carbo-hidratos (Zimograma) e termo tolerância (PINCUS et al., 2007; GIANNINI e SHETTY, 2011).

Com o advento dos meios cromogênicos houve um importante avanço no diagnóstico das candidíases. A utilização destes meios facilita a detecção e a identificação destas leveduras, fornecendo resultados presuntivos em menor tempo que os obtidos pelos métodos já padronizados de espécies importantes do gênero *Candida* (ARAUJO et al., 2005). Nisso foi observado que a utilidade destes meios seletivos para o isolamento de fungos é evidente, pois o mesmo oferece diferenciação direta e identificação de várias espécies de *Candida*, com grande precisão e de fácil execução,

necessitando de um menor tempo e custo (NADEEM et al., 2010). O mecanismo se baseia no fato das leveduras produzem enzimas que reagem com substratos cromogênicos presentes no meio, permitindo que sejam identificadas ao nível de espécies pela sua cor e características morfológicas da colônia. Esses meios permitem a detecção do crescimento de espécies múltiplas oriundas de um único espécime clínico, devido à diferenciação de cor da colônia (BISHOP et al., 2008; MURRAY et al., 2009).

De acordo com esse meio pode ser feita uma diferenciação de espécies de *Candida* isoladas em CHROMagar *Candida*. As colônias que apresentarem uma tonalidade verde são de *C. albicans*; as cinza-azuladas são de *C. tropicalis*, e quando cresce de um formato de colônia grande, rugosa e rosa pálido é de *C. krusei*. As colônias lisas, rosa ou malva são outras espécies de leveduras. Assim somente *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. krusei* podem ser confiavelmente reconhecidas nesse meio, outras espécies apresentam colônias variando de branco a rosa, a malva (DE ANAISSIE et al., 2003).

### 3.5 TRATAMENTO

Há várias opções de tratamento para candidose. As infecções mucosas e cutâneas podem ser tratadas com vários cremes tópicos diferentes como loções, pomadas e supositórios contendo vários agentes antifúngicos à base de azólicos. A terapia sistêmica oral dessas infecções também pode ser feita com fluconazol ou com itraconazol. Porém a resistência adquirida aos antifúngicos tem sido um dos principais problemas nas infecções por *Candida*, pois permite o desenvolvimento de novas linhagens resistentes (MURRAY et al., 2010; MANN et al., 2009). Em alguns casos, a terapia com antifúngicos da classe dos azóis reduz a condição inflamatória inicial, porém os aspectos clínicos são recorrentes após a supressão do tratamento (CHANDRA et al., 2001; MANN et al., 2009).

A colonização da bexiga ou a cistite podem ser tratadas com instilação direta de anfotericina B na bexiga (lavagem da bexiga) ou por administração oral de fluconazol. Entretanto, esses dois procedimentos podem não ter sucesso se o cateter não for removido da bexiga. As infecções localizadas mais profundas exigem terapia sistêmica, cuja escolha vai depender do tipo de infecção, da espécie infectante e das

condições gerais do hospedeiro. Em muitos casos, o fluconazol oral pode ser bem eficaz no tratamento da candidose. Nos ambientes clínicos em que *C. glabrata* ou *C. krusei* possam estar envolvidos no processo infeccioso (como nos casos de terapia/profilaxia anterior com fluconazol ou de situações endêmicas), recomenda-se a terapia inicial com equinocandina ou uma formulação de anfotericina B, com troca para fluconazol (menos tóxico que a anfotericina B, mais barato e disponível para administração oral *versus* a equinocandina), sempre com base na identificação da espécie e nos resultados dos testes de suscetibilidade (MURRAY et al., 2010).

Foi observado o aumento da prevalência de infecções causadas por *Candida* não-*albicans*, especialmente as ocasionadas pela *C. glabrata*, que são mais difíceis de serem tratadas e estão fortemente associadas às infecções sistêmicas generalizadas com alta taxa de mortalidade (BAGG et al. 2003; LI et al., 2007; PFALLER, DIEKEMA, 2007).

Assim como ocorre na maioria das doenças infecciosas a terapêutica é desejada para fins de tratamento, porem a prevenção é a opção preferida ao tratamento de uma infecção estabelecida por *Candida*. Para isso, são obrigatórios: evitar o uso de agentes antimicrobianos de amplo espectro, cuidados meticulosos com os cateteres e obediência rigorosa às precauções de controle de infecções. A diminuição da colonização fornecida pela profilaxia com fluconazol tem demonstrado ser eficaz quando usada em grupos de alto risco específicos como os de pacientes receptores de transplantes de medula óssea e de fígado. Essa profilaxia carrega com ela o potencial de selecionar, ou criar, cepas ou espécies que se mostram resistentes ao agente administrado. Isso tem ocorrido com o aparecimento de *C. glabrata* e *C. krusei* resistentes ao fluconazol em algumas instituições, mas o benefício geral em grupos de pacientes de alto risco compensa esta prática. Entretanto, a transferência dessa abordagem para outros grupos de pacientes tem muitos problemas e não deverá ser feita sem um estudo cuidadoso e a estratificação do risco, para identificar pacientes com mais probabilidade de se beneficiarem da profilaxia antifúngica (PROCOP, ROBERTS, 2004; MURRAY et al., 2009).

# *Metodologia*

#### 4. METODOLOGIA

O estudo possui caráter epidemiológico, quantitativo, descritivo e transversal, e foi realizado em um laboratório de análises clínicas da rede privada no município de João Pessoa – PB. Para utilização dos dados, foi concebida a carta de anuência, autorizando a realização da pesquisa no local sendo entregue ao laboratório um termo de utilização de dados, garantindo o total sigilo e anonimato aos pacientes.

Foram analisados todos os resultados de exames micológicos dos pacientes atendidos no laboratório durante o período de agosto de 2010 a setembro de 2014, obtendo um total de 2479 laudos. Conforme a rotina do laboratório, o laudo consta de resultado do exame micológico direto e cultura, sendo considerados, para esse estudo, aqueles que apresentaram resultados positivos para leveduras no exame direto, enfatizando a identificação da espécie do gênero *Candida* nos testes realizados após o crescimento na cultura.

E como objetivo do trabalho, realizou-se a análise de resultados relativos às micoses superficiais causadas por leveduras do gênero *Candida* sendo, portanto, excluídos do estudo os eventuais laudos que apresentaram resultados de infecções sistêmicas.

Foram coletados dos laudos os seguintes dados do paciente: Idade, gênero, local da lesão, resultado do exame direto e resultado da cultura fúngica. Todas as informações foram analisadas e organizadas no *software* Microsoft Office Excel 2013<sup>®</sup>, onde foi realizado também o levantamento estatístico, confecção de gráficos e tabelas.

*Resultados*

*E*

*Discussão*

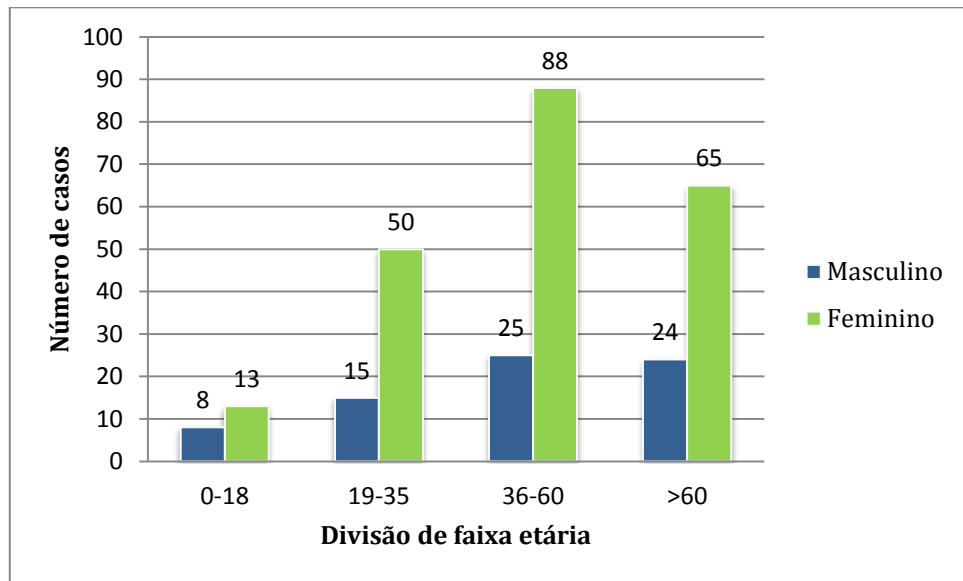
## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Num total de 2479 exames analisados, 414 apresentaram um resultado positivo no exame direto, sendo que destes foram identificados 288 (11,62%) que obtiveram um resultado positivo para leveduras. Dentre estes positivos, 72 (25%) das amostras eram de pacientes do gênero masculino, enquanto 216 (75%) pertenciam ao gênero feminino. A grande superioridade feminina pode dar-se ao caso que a pele da mulher é mais delgada e hidratada que na maioria dos homens, isso torna mais propícia a infecção e proliferação por estes micro-organismos. Relevando também a ideia que a mulher é mais preocupada com seu estado de saúde o que leva a se consultar mais, aumentando assim os dados epidemiológicos nesse gênero.

De acordo com a faixa etária identificada nos exames, foram divididos quatro grupos para melhor observação dos resultados, sendo estes na faixa etária de 0 a 18 anos (crianças e adolescentes), 19 a 35 anos (adultos jovens), 36 a 60 anos (adultos) e maiores que 60 anos (idosos). Desse modo, verificou-se 21 (7,3%) dos casos entre crianças e adolescentes, 65 (22,6%) dos casos entre adultos jovens, 113 (39,2%) dos casos entre adultos e 89 (30,9%) dos casos em idosos.

O Gráfico 1 ilustra a correlação entre a faixa etária e gênero dos pacientes de acordo com o número de casos positivos para leveduras do gênero *Candida*. Sendo observado que na faixa etária de 0 a 18 anos obtiveram oito casos no gênero masculino e treze no gênero feminino, entre os 19 e 35 anos encontramos quinze do gênero masculino e 50 do gênero feminino, entre 36 e 60 anos encontramos 25 do gênero masculino e 88 do gênero feminino, e nos idosos, acima de 60 anos, encontramos 24 casos do gênero masculino e 65 do gênero feminino.

**Grafico 1-** Relação entre o numero de casos positivos para leveduras do gênero *Candida* de acordo com a faixa etária e gênero dos pacientes.

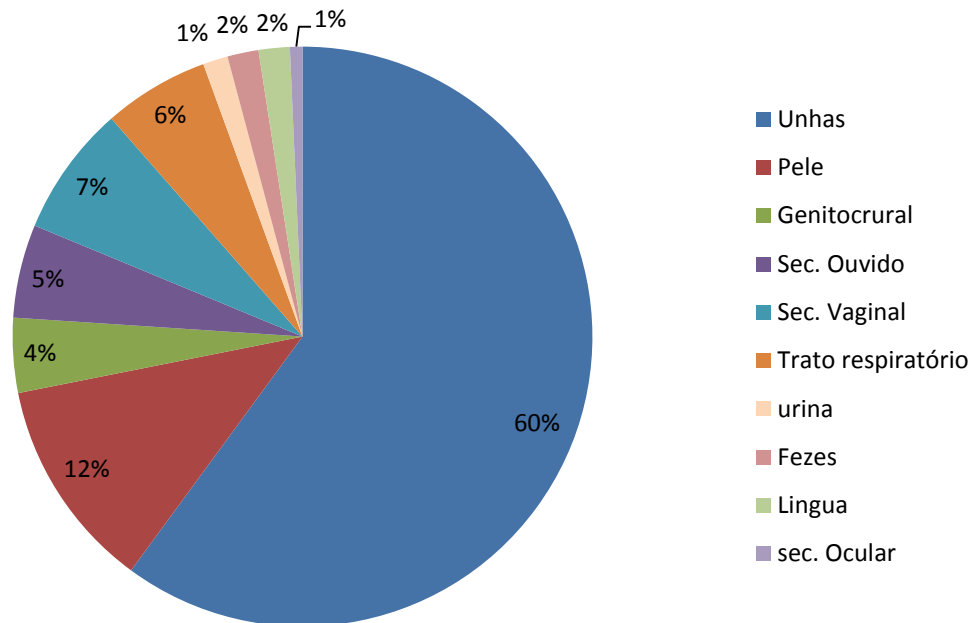


Fonte: Pesquisa direta, 2014.

Os principais sítios anatômicos forneceram material para análise, dentre estes materiais os mais importantes foram: Unhas, Pele, área genitocrural, que abrange a área da pele nas gônadas e regiões crurais, secreções do ouvido, secreções da vagina, trato respiratório, urina, fezes, raspado de língua e secreção ocular.

De acordo com os resultados analisados, foi confeccionada o Grafico 2, que representa o numero de casos positivos de acordo com cada material testado. O que resultou em 173 (60%) casos em unhas, 34 (12%) casos na pele, 12 (4%) casos na região genitocrural, 15 (5%) casos em secreção de ouvido, 21 (7%) casos em secreções vaginais, 17 (6%) casos no trato respiratório, quatro (1%) casos em urina, cinco (2%) em fezes, cinco (2%) em raspado de língua e dois (1%) em secreção ocular.

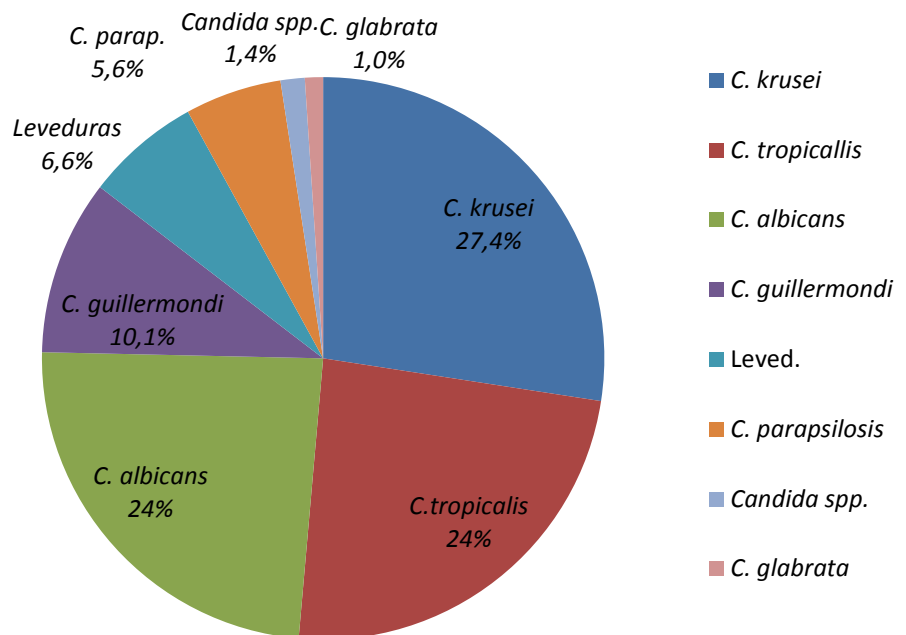
**Grafico 2-** Distribuição dos casos positivos de leveduras do gênero *Candida*, de acordo com o local da lesão.



Fonte: Pesquisa direta, 2014.

Com relação às espécies do gênero *Candida* envolvidas no estudo, observou-se 79 (27,4%) amostras positivas para *C. krusei*, 69 (24,0%) casos de *C. tropicalis*, 69 (24,0%) casos de *C. albicans*, 29 (10,1%) casos de *C. guilliermondi*, 16 (5,6%) casos de *C. parapsilosis*, três (1,0 %) casos de *C. glabrata*, quatro (1,4%) casos de leveduras identificadas somente do gênero *Candida* spp. e 19 (6,6%) casos de leveduras identificadas no exame direto mas que não cresceram na cultura. Para uma ilustração dessa distribuição foi plotado o Grafico 3.

De acordo com Nishikaku et al. (2014), nas regiões do Brasil, as espécies mais comumente encontradas foram *C. albicans* (40,9%) e *C. tropicalis* (20,9%), utilizando uma revisão de dados em bases mundiais. Enquanto que em países da América do Norte e Europa houve uma prevalência bem maior de *C. albicans*. Esta revisão ainda cita um aumento expressivo da prevalência de *C. parapsilosis* em países ibero-americanos e um destaque das infecções por *C. tropicalis* gerando candidemia na maioria das regiões da América Latina.

**Grafico 3** – Distribuição das espécies de *Candida* encontradas nos exames.

Fonte: Pesquisa direta, 2014.

A incidência de cada espécie apresentou variações de acordo com a faixa etária, sendo demonstrada na Tabela 1. Destacando-se que na faixa etária de crianças e adolescentes a contagem de exames positivos foi bem menor, caracterizando uma possível correlação com a idade ou uma denotação que são realizados poucos exames nessa faixa etária, acarretando em um déficit nos dados epidemiológicos. Ao contrário disso, a faixa etária dos adultos apresentou maior número de exames positivos, podendo atestar maior grau de exposição, de sensibilidade ou até mesmo maior grau de comprometimento com a saúde para realização de exames periódicos, contribuindo assim para uma real dimensão do perfil epidemiológico desta faixa etária da população. As espécies apresentaram uma distribuição seguindo essa tendência de poucos resultados na faixa etária de crianças e adolescentes e muitos resultados positivos na faixa etária dos adultos, porém enquanto algumas espécies como *C. krusei*, *C. tropicalis* e *C. guillermondi*, apresentam a segunda maior incidência na faixa etária dos idosos, *C. albicans* apresentou a segunda maior incidência na faixa etária dos adultos jovens.

**Tabela 1-** Relação entre a faixa etária e o acometimento por cada espécie de leveduras do gênero *Candida*.

Espécies	Faixa etária				Total de espécies
	0-18	19-35	36-60	>60	
<i>C. krusei</i>	5	17	31	26	79
<i>C. tropicalis</i>	7	7	34	21	69
<i>C. albicans</i>	5	22	24	18	69
<i>C. guilliermondi</i>	0	5	12	12	29
<i>Leved.</i>	3	8	5	3	19
<i>C. parapsilosis</i>	1	5	5	5	16
<i>Candida spp.</i>	0	0	1	3	4
<i>C. glabrata</i>	0	1	1	1	3
<b>Total por faixa etária</b>	21	65	113	89	<b>Total=288</b>

Fonte: Pesquisa direta, 2014.

Também foi possível correlacionar as espécies de maior incidência com os locais de lesões, visto na Tabela 2, onde os maiores números de exames positivos foram para *C. krusei* em lesões de unhas da mão e dos pés, apresentando 56 casos identificados, o que representa 19,4% de todos os exames positivos, o que diverge da literatura e dados epidemiológicos do Brasil, pois o fungo de principal isolamento em onicomicoses é *C. albicans* na zona do sudeste e *C. parapsilosis* no sul (SOUZA et al, 2007; MARTINS et al., 2007). As secreções do trato respiratório e secreções vaginais apresentaram uma superioridade na incidência de *C. albicans*, representando dez e treze casos respectivamente totalizando mais de 50% dos laudos para essas regiões. Como este patógeno faz parte normalmente das mucosas do corpo ele poderia facilmente causar uma irritação ou se proliferar para causar uma infecção caso o indivíduo tivesse uma baixa de imunidade, enquanto que outras espécies como *C.krusei*, tem mais facilidade em se multiplicar quando não há competição, o que é geralmente quando se está em uso de algum antimicrobiano de espectro estendido. E na região da pele o maior número de laudos positivos foi de *C. tropicalis*, representando nove (26,4%) destes casos. O acometimento das unhas em 60% dos pacientes estudados é esperado tanto pelo fato de as leveduras do gênero *Candida* em unhas de pacientes imunocompetentes serem secundárias ao trauma, hiper-hidratação (exposição continuada à água) ou irritação por contato com substâncias químicas (produtos de limpeza), que são mais comuns em mulheres, como pelo perfil do grupo estudado: predominantemente feminino (CROCCO et al., 2004).

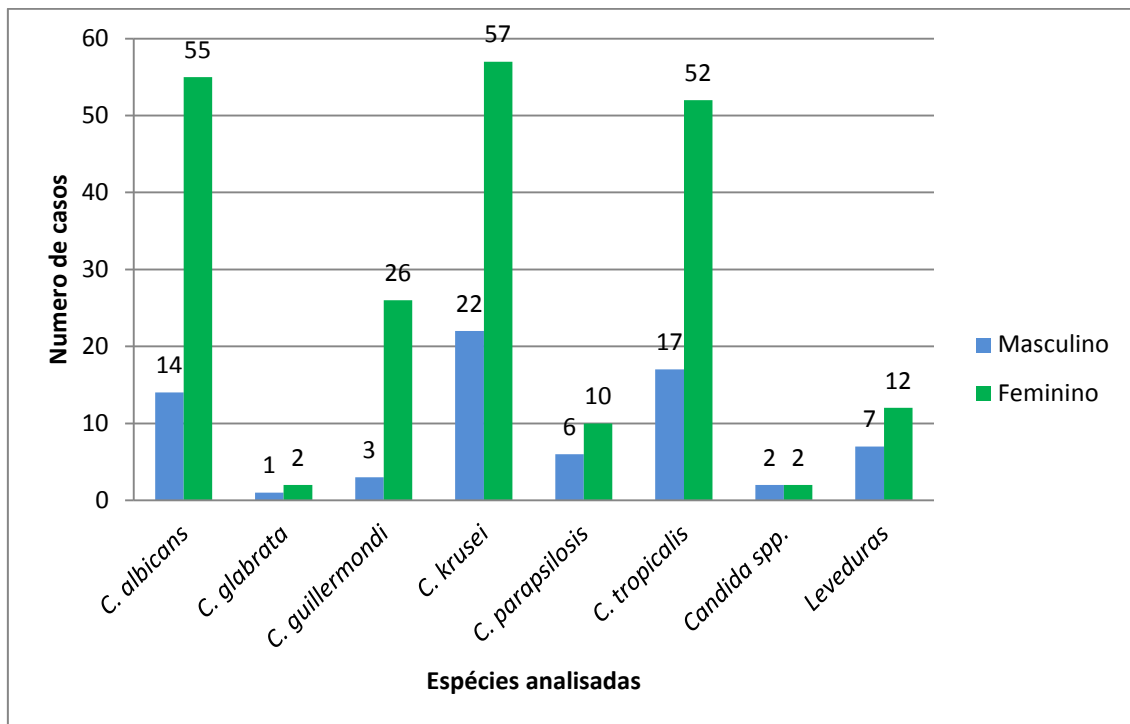
**Tabela 2-** Correlação da etiologia das lesões com o local afetado.

Local da lesão	Espécies							
	<i>C. krusei</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. guilliermondi</i>	<i>Leved.</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>Candida spp.</i>	<i>C. glabrata</i>
<b>Unhas</b>	56	51	26	27	8	3	1	1
<b>Pele</b>	6	9	8	2	2	7	0	0
<b>Genitocrural</b>	3	1	6	0	0	1	1	0
<b>Sec. Ouvido</b>	9	0	2	0	2	2	0	0
<b>Sec. Vaginal</b>	2	4	13	0	1	1	0	0
<b>Trato respiratório</b>	1	3	10	0	1	1	1	0
<b>urina</b>	0	0	0	0	1	0	1	2
<b>Fezes</b>	1	1	0	0	3	0	0	0
<b>Lingua</b>	0	0	4	0	1	0	0	0
<b>sec. Ocular</b>	1	0	0	0	0	1	0	0
<b>Total</b>	<b>79</b>	<b>69</b>	<b>69</b>	<b>29</b>	<b>19</b>	<b>16</b>	<b>4</b>	<b>3</b>

Fonte: Pesquisa direta, 2014.

Os exames de urina tiveram dois (50%) dos seus laudos positivos para *C.glabrata*. Seguindo a linha de pensamento que esta espécie é uma das três mais isoladas no mundo em afecções de urina e notando que a terapêutica baseada em azolicos para *Candida* não-*albicans* encontra-se defasada hoje em dia, assim faz-se necessário uma correta identificação do fungo para que haja um tratamento adequado (COLOMBO, et al., 2007).

Também foi possível a visualização de uma relação entre as espécies de *Candida* encontradas, com o gênero do paciente atendido, resultando no Gráfico 4, chamando atenção para o fato que todas as espécies de *Candida* apresentaram uma superioridade de detecção no gênero feminino.

**Grafico 4-** Distribuição das espécies de *Candida* de acordo com o gênero.

Fonte: Pesquisa direta, 2014.

A exposição da mulher a *Candida* é notável. Com relação à identificação das espécies de *Candida*, as publicações continuam encontrando principalmente a levedura *C. albicans* na mucosa vaginal. A ascensão de espécies não-*albicans*, entretanto, pode ser reflexo do aumento proporcional na realização de culturas e provas de identificação, antes menos requisitadas. Porém, também não se pode descartar a possibilidade dessa elevação estar acontecendo em virtude do uso de terapias seletivas com doses de antifúngicos inadequadas (ADRIOLLI, et al., 2009).

*Conclusão*

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Assim como relatam os dados da literatura, o gênero feminino foi o mais afetado pelas leveduras do gênero *Candida* em nosso estudo. As regiões do corpo que foram mais acometidas foram as unhas. E a faixa etária com maior índice de infecções foi a de adultos entre 36 e 60 anos.

Observou-se um alto predomínio de *C. krusei* nos laudos de onicomicoses, diferindo dos dados epidemiológicos do Brasil, onde encontra-se principalmente a espécie de *C. albicans*, que neste levantamento foi mais frequente nos casos de secreções vaginais e de orofaringe.

Há poucos trabalhos sobre *Candida* causando micoses superficiais, o que causa uma dificuldade no levantamento de dados para traçar um perfil epidemiológico desse patógeno. Desse modo, estudos epidemiológicos futuros podem evidenciar alteração na frequência dessas espécies nas infecções, bem como nos locais do corpo e faixa etária que são mais acometidos.

Conhecendo melhor os dados epidemiológicos da região, torna-se possível uma intervenção de maior qualidade na terapêutica antifúngica, bem como adoção de medidas profiláticas a serem desenvolvidas pela população para redução destes índices. Por isso, a fim de avaliar melhor a prevalência de infecções fúngicas superficiais na região, e criar um perfil epidemiológico correspondente à verdade, fazem-se necessários novos estudos e utilização destes uma base de dados de conhecimento para atender toda a população.

# *Referencias*

## REFERENCIAS

ANDRIOLI, J.L.; OLIVEIRA, G.S.A.; BARRETO, C.S.; SOUSA, Z.L.; Frequência de leveduras em fluido vaginal de mulheres com e sem suspeita clínica de candidíase vulvovaginal. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia**. v. 31, n. 6, 2009

AGARWAL, S.; MANCHANDA, V.; VERMA, N.; BHALLA, P. Yeast identification in routine clinical microbiology laboratory and its clinical relevance. **Indian Journal of Medical Microbiology**. v. 29, n.2, p.172-7, 2011.

ARAUJO, C.R.; MIRANDA, K.C.; PASSOS, X.S.; SOUZA, L.K.H.; LEMOS, J.A.; KHRAIS, C.H.A.; et al. Identificação das leveduras do gênero *Candida* por métodos manuais, convencionais e pelo método cromógeno CHROMagar Candida. **Revista de Patologia Tropical** v. 34, n.1, p.37-42, 2005.

BAGG, J.; SWEENEY, M.P.; LEWIS, M.A.; JACKSON, M.S.; COLEMAN, D.; High prevalence of non-*albicans* yeasts and detection of anti-fungal resistance in the oral flora of patients with advanced cancer. **Palliative Medicine**, v. 17, n.6, p.477-81, 2003.

BISHOP, J.A.; CHASE, N.; LEE, R.; KURTZMAN, C.P.; MERZ, W.G.; Production of White Colonies on CHROMagar Candida™ by Members of the *Candida glabrata* Clade and Other Species with Overlapping Phenotypic Traits. **Journal of Clinical Microbiology**. v. 46, n.10, p. 3498-500, 2008.

CHANDRA, J.; DUNCAN, M.K.; MURHEJEE, P.K.; HOYER, L.L.; MCCORMICK, T.; GHANNOUM, M.A.; Biofilm Formation by the Fungal Pathogen *Candida albicans*: Develop, Architect, Drug Resist. **Journal of bacteriology**, v.183, n.18, p. 5385-94, 2001.

COLOMBO, A. L.; NUCCI, M.; PARK, B. J.; NOUÉR, S. A.; ARTHINGTON-SKAGGS, B.; DA MATTA, D. A.; WARNOCK, D.; MORGAN, J. for the Brazilian Network Candidemia Study. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 44, n.8, p. 2816-2823, 2006.

COLOMBO, A.L.; GUIMARÃES, T.; Candidúria: uma abordagem clínica terapêutica. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 40, n.3, p. 332-337, 2007

COMPERTZ, O. F.; TRABULSI, L. R. Características Gerais das Micoses. In: TRABULSI, L. R; ALTERTHUM, F. (Eds.). **Microbiologia**. 4a. ed. São Paulo: Atheneu, 2004.

DE ANAISSIE, E.J.; MCGINNIS, M.R.; PFALLER, M.A. (eds): **Clinical Mycology**, 2ª ed. New York, Churchill Livingstone, 2003.

DIEKEMA, D.J.; MESSER, S.A.; BRUEGGEMANN, A.B.; COFFMAN, S.L.; DOERN, G.V.; HERWALT, L.A.; PFALLER, M.A. Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 40, p. 1298-1302, 2002.

DIGNANI, M. C.; SOLOMKIN, J. S. ANAISSIE, E. *Candida*. In: Anaissie E, McGinnis MR, Pfaller MA (eds). **Medical Mycology**. 1ª Edição, Churchill Livingstone, Filadélfia, p. 195-239, 2003.

ENDO, E. H, CORTEZ, D. A, UEDA-NAKAMURA, T; NAKAMURA, C. V; DIAS FILHO, B. P.. Potent antifungal activity of extracts and pure compound isolated from pomegranate peels and synergism with fluconazole against *Candida albicans*. **Research in Microbiology**, v.161, n.7, p. 534-540, Sep. 2010.

GIANNINI PJ, SHETTY KV. Diagnosis and Management of Oral Candidiasis. **Otolaryngology Clinical North America**. v. 44, p. 231-40, 2011.

HOPE, W.; MORTON, A.; EISEN, D. P. Increase in prevalence of nosocomial non-*Candida albicans* candidaemia and the association of *Candida krusei* with fluconazole use. **Journal Hospital Infectology**, v.50, n.1, p.56-65, Jan, 2002.

JIN, J. The synergy of honokiol and fluconazole against clinical isolates of azole-resistant *Candida albicans*. **Letters in Applied Microbiology**, v. 51, p. 351-357. 2010.

LACAZ, C. S.; PORTO, E.; MARTINS, J. E. C.; HEINS-VACARI, E. M.; MELO, N. T. Micoses superficiais. In: LACAZ, C. S.; PORTO, E.; MARTINS, J. E. C.; HEINS-

VACARI, E. M.; MELO, N. T. **Tratado de micologia médica**. 9ª ed. São Paulo: Sarvier, 2002. p. 252-352.

LEVY, I.; RUBIN, L.G.; VASISHTHA, S.; TUCI, V.; SOOD, S.K. Emergence of *Candida parapsilosis* as a predominant species causing candidemia in children. **Clinical and Infectious Diseases**, v. 26, p. 1080-1088, 1998.

LI, L.; REDDING, S.; DONGARI-BAGTZOGLOU, A.; *Candida glabrata*: an emerging oral opportunistic pathogen. **Journal of Dental Research**, v. 86, n.3, p.204-15, 2007.

LÓPEZ-MARTÍNEZ, R.. Candidosis, a new challenge. **Clinics in Dermatology**, v. 28, n.2, p. 178–184, 2010

MANN, P.A.; MCNICHOLAS, P.M.; CHAU, A.S.; PATEL, R.; MENDRICK, C.; ULLMANN, A.J.; Impact of antifungal prophylaxis on colonization and azole susceptibility of *Candida* species. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.53, n.12, p. 5026-34, 2009.

MARTINS, E.A.; GUERRER, L.V.; CUNHA, K.C.; Onicomicose: estudo clínico, epidemiológico e micológico no município de São José do Rio Preto. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 5. 2007 .

MEDRANO, D.J.; BRILHANTE, R.S.; CORDEIRO RDE, A.; ROCHA, M.F.; RABENHORST, S.H.; SIDRIM, J.J. Candidemia in a Brazilian hospital: the importance of *Candida parapsilosis*. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**, v. 48, p. 17-20, 2006.

MONGE, R. A; ROMÁN, E; NOMBELA, C; PLA, J. The MAP kinase signal transduction network in *Candida albicans*. **Microbiology**, v.152, n.4, p.905-912, Apr. 2006.

MURRAY, P.R. Micoses Oportunistas. In: MURRAY, P.R.; ROSERTHAL, K.S.; PFALLER, M.A. **Microbiologia médica**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. cap 74, p. 728-751.

MURZYN, A. The effect of *Saccharomyces boulardii* on *Candida albicans*-infected human intestinal cell lines Caco-2 and Intestin 407. **FEMS Microbiology Letters**, v.310 n.1, p. 17-23, 2010.

NADEEM, S.G.; HAKIM, S.T.; KAZMI, S.U.; Use of CHROMagar Candida for the presumptive identification of *Candida* species directly from clinical specimens in resource-limited settings. *The Libyan Journal of Medicine*, 2010. doi:10.3402/ljm.v5i0.2144.

NISHIKAKU, A.S.; MELO, A.S.A.; COLOMBO, A.L.; Geographic Trends in Invasive Candidiasis. **Current fungal infection reports**. v. 4, p.210. 2010.

OLIVEIRA, R. D.; MAFFEI, C. M.; MARTINEZ, R. Nosocomial urinary tract infections by *Candida* species. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 47, p. 231-235, 2001.

OSTROSKY-ZEICHNER, L.; SABLE, C.; SOBEL, J.; ALEXANDER, B. D.; DONOWITZ, G.; KAN, V.; KAUFFMAN, C. A.; KETT, D.; LARSEN, R. A.; MORRISON, V.; NUCCI, M.; PAPPAS, P. G.; BRADLEY, M. E.; MAJOR, S.; ZIMMER, L.; WALLACE, D.; DISMUKES, W. E.; REX, J. H. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 26, p. 271-276, 2007.

PASQUALOTTO, A. C.; NEDEL, W. L.; MACHADO, T. S.; SEVERO, L. C. A 9-year study comparing risk factors and the outcome of paediatrics and adults with nosocomial candidaemia. **Mycopathologia**, v. 160, p. 111-116, 2005.

PFALLER, M. A; DIEKEMA, D. J. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 20, p. 133-163, 2007.

PINCUS, D.H.; ORENGA, S.; CHATELLIER, S.; Yeast identification - past, present, and future methods. **Medical Mycology**. v. 45, n.2, p. 97-121, 2007.

POLO, A.; GRAZZIOTIN, N.A.; Micoses superficiais em idosos residentes em entidade beneficente na Região Norte do estado do Rio Grande do Sul. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 43, n.1, p. 29-33. 2011.

PROCOP, G.W.; ROBERTS, G.D.; Emerging fungal diseases: the importance of the host. **Clinical Laboratory Medicine**, v. 24, n.3, p. 691-719, 2004.

RICHARDSON M, LASS-FLÖRL C. Changing epidemiology of systemic fungal infections. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 14, n.4, p. 5-24, 2008.

ROTA, J.F. Frequência de espécies de *Candida* no Hospital Universitário de Londrina. Dissertação de Mestrado (Programa de Pós-Graduação em Microbiologia), Londrina – PR, 2009.

SIDRIM, J. J. C.; MEIRELES, T. E. F.; OLIVEIRA, L. M. P.; DIÓGENES, M. J. N. Candidíase. In: SIDRIM, J. J. C.; ROCHA, M. F. G. **Micologia médica à luz de autores contemporâneos**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2004. cap. 25, p. 265-274.

SOUZA, E.A.F.; ALMEIDA, L.M.M.; GUILHERMETTI, E.; Frequência de onicomicoses por leveduras em Maringá, Paraná, Brasil. **Anais Brasileiros Dermatologia.**, Rio de Janeiro , v. 82, n. 2. 2007.