



**INFECÇÕES FÚNGICAS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA
CARDIOLÓGICA E CARACTERIZAÇÃO DOS AGENTES
ETIOLÓGICOS QUANTO À CAPACIDADE DE ADERÊNCIA E
FORMAÇÃO DE BIOFILME**

ALICE CRISTIANE RANGEL SILVEIRA

**RECIFE
FEVEREIRO/2013**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE MICOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA DE FUNGOS**

**INFECÇÕES FÚNGICAS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA
CARDIOLÓGICA E CARACTERIZAÇÃO DOS AGENTES
ETIOLÓGICOS QUANTO À CAPACIDADE DE ADERÊNCIA E
FORMAÇÃO DE BIOFILME**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia de Fungos do Departamento de Micologia do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Biologia de Fungos.

Área de Concentração: Micologia aplicada

**Alice Cristiane Rangel
Silveira**

**Orientadora: Rejane Pereira
Neves**

**RECIFE
FEVEREIRO/2013**

Catálogo na Fonte:
Bibliotecário Bruno Márcio Gouveia, CRB-4/1788

Silveira, Alice Cristiane Rangel

Infecções fúngicas em unidade de terapia intensiva cardiológica e caracterização dos agentes etiológicos quanto à capacidade de aderência e formação de biofilme /Alice Cristiane Rangel Silveira. – Recife: O Autor, 2013.

77 f.: il.

Orientadora: Rejane Pereira Neves

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências Biológicas. Pós-graduação em Biologia de Fungos, 2015.

Inclui referências e anexos

1. Micologia médica 2. Infecções micóticas 3. Candidíase I. Neves, Rejane Pereira(orient.) II. Título.

616.969

CDD (22.ed.) UFPE/CCB-2015-172

**INFECÇÕES FÚNGICAS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA
CARDIOLÓGICA E CARACTERIZAÇÃO DOS AGENTES ETIOLÓGICOS
QUANTO À CAPACIDADE DE ADERÊNCIA E FORMAÇÃO DE BIOFILME**

ALICE CRISTIANE RANGEL SILVEIRA

Aprovada em: 19/02/2013

COMISSÃO EXAMINADORA

MEMBROS TITULARES:

Dra. Rejane Pereira Neves – (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Dra. Oliane Magalhães – Examinador Interno
Universidade Federal de Pernambuco

Reginaldo Gonçalves de Lima Neto – Examinador externo
Programa Nacional de Pós Doutorado – CAPES/UFPE

MEMBROS SUPLENTE:

Neiva Tinti de Oliveira – Examinador Interno
Universidade Federal de Pernambuco

Dra. Danielle Cerqueira Macêdo – Examinador Externo
Programa Nacional de Pós Doutorado – CAPES/UFPE

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me concedido paciência e perseverança em todos os momentos de minha jornada acadêmica, principalmente nos mais difíceis.

A meus pais Cristiano e Silvia e minhas irmãs Karina e Gabriela pelo apoio dado e por constituírem um lar repleto de carinho, compreensão e bondade, meu refúgio das atribulações do dia a dia.

À minha orientadora, Prof^a Dr^a Rejane Pereira Neves, pelos valiosos ensinamentos e por me apresentar ao mundo da micologia médica.

À equipe médica e de enfermagem do Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco Professor Luiz Tavares da Silva-PROCAPE, em especial a Dr José Gildo de Moura Monteiro Jr. e Dr^a Ana Cristina Vilela, profissionais extremamente comprometidos com sua missão de cuidar do bem-estar e curar os pacientes e cuja colaboração foi fundamental para a realização deste trabalho.

À equipe do Laboratório de Micologia Médica/UFPE, os professores Oliane Magalhães e Armando Marsden pelos ensinamentos e auxílio nos momento de dúvida, e o técnico Rubem pela colaboração.

À minha amiga Gleiciere Maia Silva pelo apoio e companheirismo incondicional em todas as horas, principalmente nos incontáveis momentos de dificuldade deste trabalho.

Às minhas amigas Diva Oliveira e Annaic Alves por estarem sempre presentes e dispostas a ouvir meus desabafos.

Às colegas de laboratório Ana Maria Rabelo Parahym, Carolina Maria da Silva, Caroline Sanuzi de Medeiros, pela colaboração em algumas etapas do desenvolvimento deste trabalho.

Ao Programa de Pós Graduação em Biologia de Fungos pela oportunidade de desenvolver um trabalho de Mestrado Acadêmico.

Ao CNPq pelo auxílio financeiro concedido durante todo o período da pesquisa.

RESUMO GERAL

Infecções fúngicas constituem um problema crescente em pacientes críticos como os admitidos em unidades de terapia intensiva cardiológica (UTIC). Os agentes etiológicos dessas infecções podem expressar fatores de virulência que propiciem sua instalação e disseminação, como a capacidade de aderência e formação de biofilme. Assim, este trabalho teve como objetivo verificar a ocorrência de infecções fúngicas em pacientes internados em UTIC de hospital público de referência em cardiologia do estado de Pernambuco/Brasil, caracterizar os agentes etiológicos quanto à capacidade de aderência a células epiteliais bucais e formação de biofilme e relatar dois casos de infecção fúngica. Foram realizadas coletas de diversas amostras clínicas de pacientes de UTIC com suspeita de infecção fúngica e procedeu-se à investigação laboratorial no Laboratório de Micologia Médica da Universidade Federal de Pernambuco/Brasil. Do total de 70 pacientes avaliados, dezesseis (22,85%) desenvolveram infecção fúngica. Destes, oito apresentaram candidemia, cinco infecção superficial, dois infecção urinária, um apresentou candidemia associada à infecção urinária. O agente mais frequente foi *Candida albicans* (5) seguido de *C. tropicalis* (4), *C. parapsilosis* (3), *C. krusei* (3), *Malassezia* sp. (2), *C. guilliermondii* (1). Também foi isolada *C. albicans* em ponta de catéter de um caso de candidemia causado pela mesma espécie de levedura. De um total de 19 isolados obtidos, em dez (52,63%) foi evidenciada a capacidade de forte aderência celular, sendo oito obtidos em amostras de sangue. Formação de biofilme intermediária a forte foi revelada em 14 (73,68%) isolados, onze provenientes de amostras de sangue. Candidíase prevalece como a infecção fúngica mais frequente em UTIC, e os agentes etiológicos dessas infecções estão associados a uma maior virulência por frequentemente apresentarem alta capacidade de aderência a células epiteliais bucais e formação de biofilme moderada a forte.

Palavras-chave: Infecção fúngica, UTI cardiológica, *Candida*, aderência, biofilme.

ABSTRACT

Fungal infections are an increasing problem in critically ill patients as those admitted to cardiology intensive care units (CICU). The etiologic agents of these infections can express virulence factors that facilitate their installation and dissemination as the ability of adherence and biofilm formation. Thus, this study aimed to analyze the occurrence of fungal infection in patients admitted to CICU of public referral hospital in cardiology of the state of Pernambuco/Brazil, characterize the etiologic agents with respect to their ability of adherence to oral epithelial cells and biofilm formation and report two cases of fungal infection. Various clinical specimens were collected from CICU patients with suspected fungal infection and the laboratory investigation was conducted in the Medical Mycology Laboratory of the Federal University of Pernambuco/ Brazil. Of the total 70 patients, 16 (22.85%) developed fungal infection. Of these, eight had candidemia, five superficial infections, two urinary tract infection and one had candidemia associated with urinary tract infection. The most frequent agent was *Candida albicans* (5) followed by *C. tropicalis* (4), *C. parapsilosis* (3), *C. krusei* (3), *Malassezia* sp. (2) *C. guilliermondii* (1). Was also isolated *C. Albicans* from catheter tip in a case of candidemia caused by the same species of yeast. Of a total of 19 isolates, 10 (52.63%) were strongly adherent to epithelial cells, eight obtained from blood samples. Biofilm formation was revealed moderate to strong in 14 (73.68%) isolated from 11 blood samples. Candidiasis prevails as the most common fungal infection in CICU and the etiologic agents of these infections are associated with greater virulence often associated to high capacity of adherence to oral epithelial cells and moderate to strong biofilm formation.

Key-words: Fungal infection, cardiac ICU, *Candida*, adhesion, biofilm

Lista de figuras

Capítulo 1	Pág.
Figura 1: Aderência de leveduras agentes de infecção em pacientes internados em unidades de terapia intensiva de hospital público referência em cardiologia do estado de Pernambuco/Brasil. A- <i>Candida parapsilosis</i> ; B – <i>C. albicans</i>	43
Figura 2: Formação biofilme de leveduras agentes de infecção em pacientes internados em unidades de terapia intensiva de hospital público referência em cardiologia do estado de Pernambuco/Brasil. A- <i>Candida albicans</i> ; B – <i>C. krusei</i> ; C – <i>C. Parapsilosis</i>	43
 Capítulo 2	
Figura 1: Células de levedura em amostra de sangue de paciente pediátrico cardiopata atendido em unidade de terapia intensiva de hospital referência em cardiologia do estado de Pernambuco/Brasil.....	53
 Capítulo 3	
Figura 1: Úlcera de pressão em região sacral infectada por espécie de <i>Candida albicans</i> e <i>C. tropicalis</i> em paciente internado em UTI cardiológica de hospital de referência do estado de Pernambuco/Brasil.....	61
Figura 2: Exame direto microscópico da secreção coletada da úlcera de pressão de paciente internado em UTI cardiológica de hospital de referência do estado de Pernambuco/Brasil, evidenciando hifas fúngicas.....	62

Lista de tabelas

Capítulo 1	Pág.
Tabela 1: Frequência das amostras clínicas analisadas provenientes pacientes com suspeita de infecção fúngica internados em UTIs cardiológicas de um hospital referência em cardiologia do estado de Pernambuco/Brasil.....	40
Tabela 2: Frequência do sexo, de adultos e crianças, dos tipos de amostra clínica e das espécies causadoras das infecções fúngicas em pacientes internados em unidades de terapia intensiva de um hospital público referência em cardiologia do estado de Pernambuco/Brasil.....	41
Tabela 3: Virulência dos isolados agentes de infecção fúngica em pacientes internados em unidades de terapia intensiva de um hospital público referência em cardiologia do estado de Pernambuco/Brasil.....	42

SUMÁRIO

	Pág.
1. INTRODUÇÃO.....	10
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	13
2.1. Infecções fúngicas hospitalares.....	13
2.2. Infecções fúngicas em UTIs.....	15
2.3. <i>Candida</i> em infecções hospitalares e de UTIs.....	17
2.4. Fatores de virulência associados à <i>Candida</i> : capacidade de aderência a células epiteliais e formação de biofilme.....	26
3. INFECÇÕES FÚNGICAS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA CARDIOLÓGICA E CARACTERIZAÇÃO DOS FATORES DE VIRULÊNCIA DE <i>Candida</i>	33
4. USO DE CATÉTER COMO FATOR DE RISCO PARA CANDIDEMIA E ENDOCARDITE EM PACIENTE PEDIÁTRICO COM DOENÇA CARDÍACA CONGÊNITA.....	47
5. INFECÇÃO FÚNGICA EM ÚLCERA DE PRESSÃO EM PACIENTE DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA CARDIOLÓGICA.....	56
6. CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	65
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	66
ANEXO - Autorização de Comitê de Ética.....	76

1. INTRODUÇÃO

Na microbiologia médica, os fungos desempenham um papel significativo como agentes etiológicos de infecções que, por vezes, podem ser de curso grave e fatal. Nas últimas décadas tem sido observado um aumento na incidência de infecções fúngicas, sobretudo as mais graves, o que representa um desafio mundial frequentemente enfrentado pela assistência médica (Colombo e Guimarães, 2003; Maciel e Candido, 2010).

Neste sentido, os fungos constituem o segundo grupo de micro-organismos de importância médica nas infecções hospitalares, seguido apenas das bactérias (ANVISA, 2004). Os patógenos fúngicos mais frequentes são *Candida albicans* e espécies de *Aspergillus*. Contudo, outros fungos incluindo *Trichosporo nasahii*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Pichia anomala*, *Dipodascus capitatus* e *Rhizopus microsporus* tem sido relacionados a infecções hospitalares nos últimos anos, com elevado índice de mortalidade (Zaragosa, Pemán, 2008).

Alguns indivíduos são mais susceptíveis a desenvolverem essas infecções por apresentarem determinadas características que os tornam vulneráveis ou estarem expostos a diversos fatores de risco. A imunossupressão, seja ela permanente ou transitória, é uma condição que contribui de forma importante para o surgimento e desenvolvimento de infecções oportunistas. Doenças como a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), diversos tipos de câncer, diabetes, dentre outras fragilizam o sistema imunológico, favorecendo a patogênese de micoses oportunistas. Os avanços das tecnologias médicas empregadas para a manutenção e prolongamento da vida dos pacientes têm contribuído para o controle e, em alguns casos, cura de doenças primárias. Entretanto, podem promover o surgimento e decurso grave das infecções fúngicas, as quais podem contribuir para um prognóstico desfavorável (David, 1998; Fagundes júnior *et al.*, 2008).

As unidades de terapia intensiva (UTIs) são ambientes hospitalares que propiciam um monitoramento contínuo e mais preciso de pacientes com quadros clínicos potencialmente graves. Entretanto, os indivíduos nestas unidades estão submetidos a vários procedimentos e tratamentos que abrem portas de entrada aos agentes de infecciosos e/ou favorecem o oportunismo de fungos da própria microbiota. Dentre esses procedimentos pode-se citar ventilação mecânica, uso de catéteres, sondas, uso de nutrição parenteral e terapêutica prolongada com antibióticos de amplo espectro e corticoesteróides.

As infecções fúngicas nosocomiais, embora acometam primariamente imunocomprometidos, notadamente há um aumento da ocorrência em pacientes que não apresentam o perfil clássico de neutropenia e imunossupressão severa (Fagundes Júnior *et al.*, 2008; Ramos *et al.*, 2003). Um exemplo de pacientes que, a princípio, podem não apresentar tal perfil são os internados em UTI cardiológica (UTIc). Tais indivíduos, apesar de não apresentarem imunossupressão, encontram-se submetidos a outras condições predisponentes como procedimentos e tratamentos invasivos, incluindo cirurgias prolongadas, uso de dispositivos médicos como catéteres, marcapassos e próteses valvares. Assim, oportunamente, os fungos podem causar as infecções através de variadas condições que possam favorecer seu parasitismo (Colombo e Guimarães, 2003; Fagundes Júnior *et al.* 2008).

Desta forma, a capacidade dos fungos em aderir, infectar e causar doença é definida como potencial de virulência e de patogenicidade. Os fatores de virulência destes micro-organismos são determinados geneticamente, porém são expressos quando os mesmos são submetidos a condições favoráveis (Tamura *et al.*, 2007).

O evento inicial na patogênese destas infecções é a adesão dos fungos às células do tecido hospedeiro. Os fungos utilizam a adesão como a primeira etapa para a invasão tecidual. Determinados fungos podem ainda formar agregados unicelulares gerando estruturas multicelulares resistentes em substratos como sondas, catéteres e outros dispositivos médicos. Esses agregados são conhecidos como biofilmes, os quais ocorrem em resposta a uma variedade de condições, incluindo alta densidade celular, privação de nutrientes e estresse físico ambiental (O'Toole *et al.*, 2000).

Biofilmes representam o mais prevalente tipo de crescimento microbiano na natureza e são cruciais para o desenvolvimento de infecções fúngicas. Infecções causadas por *Candida* em sua maioria estão relacionadas com a formação dessas estruturas na superfície de dispositivos médico-terapêuticos. As células que constituem o biofilme apresentam características fenotípicas diferentes das células em suspensão (células planctônicas), tais como aumento de resistência a antifúngicos e a defesas imunológicas do hospedeiro (Ramage *et al.*, 2001; Kuhn *et al.*, 2002; Douglas, 2003).

Diante dos danos causados pelos fungos aos portadores de cardiopatia, a identificação e a caracterização destes micro-organismos são importantes para fundamentar a adoção de medidas preventivas e terapêuticas adequadas no manejo clínico destes pacientes, a fim de evitar o agravamento do estado geral dos mesmos ou ocorrência de recidivas. Este

trabalho, portanto, visa verificar a ocorrência de infecções fúngicas em pacientes internados em UTIc e caracterizar os isolados fúngicos quanto à formação de biofilme e capacidade de aderência às células epiteliais da cavidade oral.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Infecções fúngicas hospitalares

De acordo com o Ministério da Saúde (MS), infecção hospitalar é definida na portaria nº 2616 de 12/05/1998 como “infecção adquirida após a admissão do paciente e que se manifeste durante a internação ou após a alta, quando puder ser relacionada com a internação ou procedimentos hospitalares” (ANVISA, 2004; Oliveira e Maruyama, 2008).

Tais infecções são a principal causa de morbidade e mortalidade hospitalar e tem como consequência vários outros transtornos para os centros de assistência médica como o aumento do tempo de internação, elevação dos custos de internação e redução da rotatividade dos leitos. No Brasil, estudos sobre a incidência e prevalência das infecções hospitalares são escassos e uma pesquisa realizada pelo MS constatou que a taxa varia entre 13 a 15%. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) revelam taxa média de 8,7%, em levantamento realizado entre 1983 a 1985 em instituições de 14 países (Oliveira e Maruyama, 2008).

O MS elaborou um estudo em que foram avaliados 8.624 pacientes com mais de 24 horas de internação, cujo tempo médio de permanência foi de 11,8 dias e a taxa de pacientes com infecção hospitalar atingiu 13%. Os maiores índices de infecção (18.4%) foram obtidos em hospitais públicos e os menores (10%) em hospitais privados. A região Sudeste apresentou 16,4% dos casos de pacientes com quadro de infecção hospitalar, seguida do Nordeste com 13,1% (Abegg e Silva, 2011).

O número de infecções hospitalares causadas por agentes fúngicos têm aumentado, alcançando índices de mortalidade de até 60% (Tamura *et al.*, 2007; Maciel & Candido, 2010).

Durante os anos de 1980 a 1990, o Centro de Controle de Doenças de Atlanta, Estados Unidos da América (EUA), coletou dados de infecções fúngicas nosocomiais referentes a 115 hospitais, totalizando 30.477 infecções fúngicas documentadas. Neste universo, foi possível observar que nos anos 80 houve um aumento da ordem de 400% na incidência de candidemia nos principais hospitais americanos (Beck-Sagué *et al.*, 1993). Trabalho realizado por Martin *et al.* (2003), no período de 1979 a 2009, tratou da ocorrência de sepse em hospitais dos EUA, e revelou um aumento de 207% na incidência de sepse causada por fungos.

Estudos epidemiológicos têm demonstrado uma incidência crescente de infecções hematogênicas por leveduras do gênero *Candida* devido à sua habilidade de colonização e oportunismo e do surgimento de resistência a alguns antifúngicos (Chang *et al.*, 2008). Segundo Giolo e Svidzinski (2010) e Hiller *et al.* (2011) o aumento das infecções fúngicas sistêmicas a partir de 1980, causada particularmente por leveduras, é devido ao incremento no número de pacientes imunocomprometidos e aprimoramento das técnicas de diagnóstico laboratorial.

Segundo Paula *et al.* (2007), cerca 8% dos doentes admitidos em hospitais podem adquirir uma infecção fúngica. Para Zaragosa e Pemán (2008), infecções fúngicas ocorrem principalmente em unidades de terapia intensiva (UTI) e constituem alvo preferencial para intervenções terapêuticas profiláticas, empíricas e preventivas devido à sua relação com altas taxas de morbidade e mortalidade e elevados custos hospitalares.

Os agentes fúngicos infectantes podem ser adquiridos via endógena ou exógena. Na primeira, a fonte de infecção é a microbiota do indivíduo, cujos micro-organismos proliferam-se demasiadamente, podendo resultar em invasão tecidual ou em mudança na localização do sítio de colonização habitual, devido a algum fator que modifique o equilíbrio da relação microbiota fúngica/hospedeiro. Na via exógena, os fungos são provenientes de fontes externas como dispositivos médicos (sondas, catéteres, próteses), instrumentos cirúrgicos, soluções contaminadas (medicações e alimentação parenteral), mãos dos profissionais de saúde e sistemas de ar-condicionado, entre outros. (Hota, 2004; Paula *et al.*, 2007; Maciel e Candido, 2010; Bedout e Gomez, 2010).

Em revisão sobre o papel das superfícies hospitalares como fontes de infecções nosocomiais, Hota (2004) afirma que, embora a maior parte das infecções causadas por espécies de *Candida* sejam de origem endógena, estudos de biologia molecular de leveduras das mãos de profissionais da saúde, dos pacientes e do ambiente hospitalar revelam um importante papel dos fômites na transmissão de algumas espécies de *Candida* em pacientes submetidos a transplante de medula óssea. O autor ressalta ainda que há evidências de casos de surtos epidêmicos de candidíases, que são infecções causadas por *Candida*, pois pesquisas mostraram que cepas isoladas de pacientes eram idênticas às isoladas do ambiente hospitalar onde esses estavam internados, antes destes pacientes adquirirem a infecção.

Vários estudos de surtos hospitalares demonstraram que profissionais de saúde e diversos instrumentos como circuitos de ventilação, termômetros, estetoscópios, entre

outros podem ser responsáveis pelo estabelecimento da colonização/infecção, além da reconhecida implicação dos dispositivos médicos invasivos. Após a colonização, características individuais, entre as quais *status* imunológico e doença de base envolvidos são determinantes para a evolução da infecção (ANVISA, 2004).

Para que a infecção fúngica ocorra, uma gama de fatores de risco estão envolvidos. Existem os riscos representados pelos fatores predisponentes, que tornam o indivíduo susceptível para desenvolver a infecção e os riscos representados pelos próprios procedimentos médicos, aos quais o indivíduo é submetido. De acordo com Moretti (2007), a existência de fatores predisponentes é determinante tanto para a infecção, quanto para o curso clínico, contribuindo para um prognóstico desfavorável.

Dentre os principais fatores predisponentes à infecções fúngicas invasivas, destacam-se os que debilitam o organismo e/ou causam algum grau de imunossupressão como leucemia, linfoma, AIDS, diabetes, imunodeficiências primárias, uso de imunossupressores (quimioterápicos, corticoesteróides, medicação para transplantados), uso de antibioticoterapia de amplo espectro, procedimentos médicos invasivos. Há também os fatores predisponentes fisiológicos como gestação, prematuridade e velhice (Moretti, 2007; Cuenca-Estrella *et al.*, 2008; Cruz e Piontelli, 2011).

Neste sentido, os avanços da tecnologia aplicada à assistência médica permitem viabilizar o prolongamento da sobrevida do paciente em situações muito adversas. Embora altamente positivo, por um lado, este fato aumenta o risco de infecção, por submeter o indivíduo a técnicas médicas invasivas e/ou terapêuticas que sejam facilitadoras do desenvolvimento de infecções fúngicas, pois tais tecnologias fragilizam o paciente e constituem condição favorável para a ação dos agentes de micoses (Hota, 2004; Furlaneto-Maia *et al.*, 2007; Schelenz, 2008).

2.2. Infecções fúngicas em UTIs

Unidades de terapia intensiva caracterizam um setor hospitalar destinado a estabilizar e cuidar intensivamente do paciente grave, criticamente enfermo, mas com chances de recuperação proporcionadas pelo atendimento específico. A terapia intensiva parte da premissa de que embora existam inúmeras doenças, o mecanismo de morte se restringe a um número limitado de eventos que podem ser manipulados e controlados. É atuando diretamente nestes mecanismos de morte que o médico intensivista afasta o paciente de um

estado crítico de doença com perigo iminente de morte, pondo-o em uma condição que possibilite a continuidade do tratamento da doença de base que o levou a tal estado. O cuidado intensivo do paciente compreende o uso de equipamento médico altamente técnico e a assistência de equipe multiprofissional especializada (Ratton, 1997, Kimura *et al.*, 1997).

A indicação para admissão em UTIs está relacionada à doença aguda reversível (como infecções respiratórias agudas graves); pacientes que podem desenvolver um quadro clínico agudo, necessitando de monitorização contínua (como pacientes submetidos a cirurgias extensas e prolongadas); pacientes com doença crônica grave e com baixa probabilidade de sobrevida sem os cuidados intensivos (a exemplo dos pacientes leucêmicos não terminais acometidos por uma infecção severa) (Ratton, 1997).

Em algumas instituições hospitalares, as UTIs são separadas por categorias, de acordo com o tipo de atendimento especializado que oferecem como UTI geral, oncológica, pediátrica, cardiológica e de queimados. A UTI cardiológica (UTIc) é uma UTI especializada, voltada para o atendimento de pacientes com infarto agudo do miocárdio, pós-operatório imediato de cirurgias cardíacas e outras complicações cardiológicas (Santos *et al.*, 2011).

Neste panorama, pode-se inferir que as UTIs classificam-se como ambientes hospitalares específicos propícios à ocorrência de infecções fúngicas, tanto pelo perfil de risco dos pacientes admitidos, como pelos riscos inerentes à própria estrutura e funcionamento das mesmas (Zilberberg e Shorr, 2009)

No Brasil, aproximadamente 5 a 15% dos pacientes hospitalizados e 25 a 35% dos pacientes admitidos em UTIs adquirem infecção hospitalar, que, por sua vez, figura como a quarta causa de mortalidade. Os índices de infecção hospitalar nas UTIs tendem a ser maiores do que aqueles encontrados nos demais setores do hospital, o que pode ser atribuído à gravidade das doenças de base. Apesar do número de leitos de UTIs representar, geralmente, cerca de 5 a 10% dos leitos de um hospital, calcula-se que nesse setor ocorram aproximadamente 25% de todas as infecções hospitalares (Leise *et al.*, 2007; Abegg e Silva, 2011).

Dentre os fatores de risco aos quais os pacientes internados em UTIs estão expostos, sem dúvidas, o uso de catéter venoso central (CVC) é um dos mais impactantes. Análises da *National Nosocomial Infections Surveillance*, dos EUA, indicam que 87% das infecções na corrente sanguínea ocorrem em pacientes que usam este dispositivo (Beck-Sagué *et al.*,

1993). Tacconelli *et al.* (1997) estimaram que de 2 a 12% dos CVC utilizados resultam em sepse.

Uma parte significativa dos pacientes de UTIc, além fazer uso de CVC, pode ainda utilizar outros dispositivos específicos como válvulas cardíacas, marcapassos, desfibriladores cardioversores implantáveis, dispositivos de assistência ventricular (Kojic e Darouiche, 2004).

Em estudo envolvendo 44 casos de candidemia em pacientes com próteses de válvulas cardíacas, a endocardite de prótese de válvula por *Candida* foi diagnosticada em 25% dos pacientes (Nasser *et al.*, 1997).

Os dispositivos de assistência ventricular são utilizados para dar suporte ao paciente até a realização do transplante cardíaco e podem ser utilizados tanto intra, como extracorpóreamente. Infecções ocorrem nos dois tipos desse dispositivo e afetam por volta de 50% dos receptores deste, sendo que infecções fúngicas perfazem de 35 a 39% (Goldberg *et al.*, 2000; Myers *et al.* 2000).

Kojic e Darouiche (2004) em revisão acerca de infecções por *Candida* em dispositivos médicos, afirmam que pacientes com próteses de válvulas cardíacas que desenvolvem candidemia apresentam risco significativo de desenvolver endocardite de prótese de válvula por *Candida* após alguns meses ou anos. Os autores citam ainda riscos adicionais relacionados a este tipo de dispositivos como instalação de múltiplas válvulas, sexo masculino, tempo prolongado de circulação extracorpórea, antecedente de endocardite de válvula, próteses mecânicas de válvulas, e em indivíduos negros.

O uso de marcapassos pode resultar em complicações infecciosas em cerca de 0,5 a 7% dos casos. Destes, *Candida* spp respondem pela causa infecciosa em pouco mais de 4,5% dos pacientes (Giamarellou, 2002; Kojic e Darouiche, 2004). Em relação ao uso de desfibriladores cardioversores implantáveis, dispositivos úteis em casos de arritmias cardíacas, a taxa de infecção situa-se em cerca de 7,2%, com infecções fúngicas ocorrendo raramente e em concomitância com infecção bacteriana (Kojic e Darouiche, 2004).

2.3. *Candida* nas infecções hospitalares e de UTIs

Menos de 20 espécies de *Candida*, de um universo de aproximadamente 200 existentes, têm sido implicadas em infecções, sendo *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. Parapsilosis* e *C. krusei* as mais frequentes nesses quadros clínicos. O termo candidíase

refere-se a um espectro clínico extremamente variado, compreendendo desde infecção superficial até disseminada, que pode afetar qualquer órgão ou sistema humano (Colombo e Guimarães, 2003; Bedout e Gomez, 2010).

Colombo e Guimarães (2003) e Giolo e Svidzinski (2010) citam *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspícua*, *C. kefyr*, *C. norvegensis*, *C. rugosa*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae*, *C. ciferrii*, *C. haemulonii*, *C. lipolytica*, *C. pulcherrima*, *C. catenulata*, *C. utilis*, *C. viswanathii*, *C. zeylanoides* dentre outras, como algumas espécies cuja ocorrência em processos infecciosos vem aumentando nas últimas décadas.

Bedout e Gomez (2010) afirmam que aproximadamente 95-97% dos casos de infecções são causadas por cinco espécies: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* entre as quais *C. glabrata* e *C. krusei* são consideradas verdadeiramente como espécies emergentes. As demais infecções (3–5%) são provocadas por outras 15 a 18 espécies diversas, incluindo *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii* e *C. rugosa*.

Várias espécies de *Candida* fazem parte da microbiota do organismo humano e podem ser encontradas colonizando mucosas, sistema digestório, genitourinário, pele e unhas. A colonização da pele e das unhas é de caráter transitório e predominam *C. parapsilosis* e *C. guilliermondii*. Na mucosa oral, a prevalência de espécies de *Candida* varia entre 2 a 37% na população sadia e 13 a 76% na população hospitalizada (Colombo e Guimarães, 2003; Bedout e Gomez, 2010).

As leveduras do gênero *Candida*, em particular *C. albicans*, são patógenos oportunistas frequentemente isolados das superfícies mucosas e epidérmicas de indivíduos saudáveis. Estão muito bem adaptadas ao corpo humano, colonizando-o sem sinais de doença na maior parte dos casos. Colonizam as mucosas de todos os seres humanos no decorrer ou pouco depois do nascimento. O equilíbrio da relação fungo-hospedeiro, se afetado por fatores que alterem o mecanismo de defesa do hospedeiro ou causem o rompimento de barreiras anatômicas, pode se transformar em uma relação parasitária, com o desenvolvimento de infecções. Essas infecções fúngicas variam desde lesões superficiais em imunocompetentes até infecções disseminadas em indivíduos neutropênicos (Álvares *et al.*, 2007).

Pelo caráter oportunista da levedura *Candida*, a maioria dos casos de candidíases, especialmente candidemia, é adquirida por via endógena, ou seja, pela translocação da levedura através do trato gastrointestinal, sítio corpóreo onde há colonização por espécies de *Candida* em até 70% da população normal. Portanto, qualquer fator que provoque desequilíbrio da microbiota ou lesão da mucosa gastrointestinal pode ser um agente

facilitador de translocação desta levedura até os capilares mesentéricos. Sendo assim, fatores que aumentem a colonização intestinal por *Candida* (uso de antibióticos, oclusão intestinal) ou que determinem atrofia ou lesão de mucosa intestinal (jejum prolongado, nutrição parenteral total, hipotensão, quimioterapia) podem potencializar o fenômeno de translocação no tubo gastrointestinal (Colombo e Guimarães, 2003; Pasero *et al.*, 2010).

O gênero *Candida* se destaca entre os principais agentes etiológicos de infecções em instituições hospitalares, particularmente em setores críticos como as UTIs. Espécies de *Candida* predominam entre os fungos causadores de infecções invasivas e estão associadas a altas taxas de mortalidade, entre 10 a 49%. A candidemia, infecção na corrente sanguínea por *Candida*, por sua vez, está associada a uma taxa de mortalidade geral em torno de 40% a 60%, e a um prolongamento no tempo de internação que ultrapassa 30 dias. Diversos estudos indicam *Candida* como sendo o quarto ou quinto micro-organismo isolado com mais frequência em hemoculturas (Yang, 2003; Moretti, 2007; Mímica *et al.*, 2009; Giolo e Svidzinski, 2010).

Os principais fatores associados ao desenvolvimento da infecção por *Candida* no ambiente hospitalar são o uso de catéteres venosos, de antibióticos e drogas antifúngicas, ventilação mecânica e nutrição parenteral, transplantes, acometimento pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), neutropenia e permanência em UTI (Mondelli *et al.*, 2012).

Vários fatores de risco espécie-específicos para infecção tem sido relacionados a espécies não-*albicans*. *C. parapsilosis* é relacionada com a inserção de dispositivos médicos em neonatos. *C. Krusei* está associada ao uso profilático de azóis, enquanto *C. tropicalis* à neutropenia e transplante de medula óssea. *C. glabrata* é relacionada à profilaxia com azóis, cirurgias e catéteres urinários ou vasculares. *C. lusitaniae* ao uso prévio de polienos (Kremery e Barnes, 2002; Kojic e Darouiche, 2004).

Chang *et al.* (2008) reportam que a ocorrência de candidemia tem aumentado em pacientes hospitalizados, constituindo uma infecção de difícil diagnóstico e, muitas vezes, mostrando-se refratária ao tratamento. *Candida* é geralmente sensível às drogas antifúngicas de uso sistêmico, mas casos de resistência adquirida a azólicos são relatados em pacientes que foram expostos de forma prolongada a estes medicamentos (Colombo e Guimarães, 2003; Maciel e Candido, 2010).

O diagnóstico de candidíase e, particularmente, de candidemia constitui um grande desafio à equipe médica, visto que a sintomatologia e anamnese do paciente são

inespecíficos. Febre e leucocitose são os principais indícios da presença da levedura *Candida* na corrente sanguínea, contudo, um número reduzido de pacientes apresentam estes sintomas, os quais podem indicar também bacteremia. Neste contexto, é reconhecido como importante ferramenta de apoio na detecção de candidemia o diagnóstico laboratorial que compreende o exame direto da amostra sanguínea e a hemocultura, através do uso de metodologias clássicas de isolamento e identificação das espécies de *Candida* agentes da infecção (Guzmán, 2004; Giolo e Svidzinski, 2010).

A visualização ao microscópio de estruturas características de levedura na amostra de sangue examinada a fresco ou corada ao microscópio é, por si só, confirmatória da infecção fúngica hematogênica. A obtenção em cultura do isolado, posteriormente identificado a nível de espécie através do exame de características macro e micro morfológicas, bioquímicas e fisiológicas elucidam a etiologia da infecção. Entretanto, Giolo e Svidzinski (2010) e Eggimann *et al.* (2011) destacam que a detecção da levedura ao exame microscópico direto da amostra de sangue e em hemocultura são técnicas de baixa sensibilidade, o que acarreta o diagnóstico tardio ou falso-negativo.

A partir da década de 1990, os meios de cultura cromogênicos vieram auxiliar a triagem de leveduras patogênicas, diferenciando as colônias conforme a cor produzida. Essa ferramenta pode também ser utilizada com o intuito de fornecer um laudo preliminar rápido para o médico assistente, possibilitando a intervenção terapêutica imediata, mas apresenta a desvantagem de detectar um número muito reduzido de espécies de *Candida*. Sistemas automatizados e semiautomatizados, bem como técnicas moleculares e métodos sorológicos para identificação de leveduras de interesse médico são uma alternativa atraente para o diagnóstico rápido e preciso de um número razoável de espécies dessas leveduras, mas esbarram na realidade de ainda não competirem com a metodologia clássica em termos de custos e tradição de uso (Guzmán, 2004; Giolo e Svidzinski, 2010; Eggimann *et al.*, 2011).

O tratamento das candidíases, especialmente da candidemia, é outra problemática enfrentada pela assistência médica. Segundo Motta *et al.* (2010), a resistência intrínseca ou adquirida aos antifúngicos é um fenômeno cada vez mais observado e existem estudos que associam o uso dos agentes antifúngicos azólicos utilizados de forma profilática e empírica à resistência de *C. krusei* e *C. glabrata*.

Sabe-se que a utilização de antifúngicos azólicos profilática e empiricamente é empregada principalmente em UTIs e essa prática tem sido relacionada à inversão do perfil

de *C.albicans* e não-*albicans* agentes de infecções fúngicas (Caparrós e Cabrera, 2002; Fica, 2004; Rivas e Cardona-Castro, 2009). Eggimann *et al.* (2011) afirmam que a identificação de pacientes que podem se beneficiar do tratamento empírico com antifúngicos ainda é um desafio, mas é importante evitar o uso amplo dessa estratégia em pacientes críticos. Os autores sugerem que a monitorização da dinâmica da colonização por *Candida* juntamente com a avaliação dos fatores de riscos podem ser úteis para identificar pacientes de UTI com alto risco de desenvolver candidíase invasiva que seriam, então, efetivamente beneficiados com a profilaxia antifúngica.

Segundo Colombo e Guimarães (2003), *C. albicans* foi a mais isolada de fungemias até a década de 1990. Após esse período foi observado um aumento na proporção de espécies não *albicans*. Em princípio, isso se deve à pressão seletiva exercida pelo uso profilático de fluconazol em pacientes com risco elevado de desenvolver infecções fúngicas invasivas, embora deva-se salientar que as razões para essa inversão no padrão de distribuição das espécies ainda não foram completamente elucidadas, podendo estar fortemente relacionadas também com o potencial de virulência destes micro-organismos (Tamura *et al.*, 2007; Talarmin *et al.*, 2009).

A frequência das candidíases hospitalares varia com os fatores de risco do paciente, doença de base, zona geográfica, tipo de infecção e tratamento. Nos EUA, o gênero *Candida* é responsável por cerca de 75% das infecções fúngicas invasivas em pacientes hospitalizados, com mortalidade que varia de 40 a 78% (Cuenca-Estrella *et al.*, 2008; Aquino *et al.*, 2010; Bedout e Gomez, 2010;). Giolo e Svendzinsk (2010) afirmam que o gênero *Candida* está relacionado a uma mortalidade de 80% nas infecções fúngicas sistêmicas.

De acordo com Paula *et al.* (2007), na década de 80, *C. albicans* era o sétimo patógeno mais frequentemente encontrado causando infecções hospitalares e, a partir dos anos 90, essa levedura passou a ocupar o terceiro lugar no ranking de agentes infectantes hospitalares. Ainda segundo os autores, estima-se que a incidência de candidemia nos hospitais brasileiros esteja entre 1,49% e 3,48% (casos por 1000 admissões).

Em dois hospitais terciários privados no nordeste brasileiro, a avaliação da distribuição das espécies de *Candida* isoladas de diversas amostras clínicas (sangue, urina, secreção traqueal, catéteres e outros) no período de 2003 a 2006, demonstrou que 28,69% dos isolados se tratava de *C. albicans*, 28,38% de *C. tropicalis*, 11,49% de *C. parapsilosis*, 6,33% de *C. glabrata*, 2,34% de *C. krusei*, 1,09% de *C. guilliermondii*. Ainda neste estudo,

68,1% dos pacientes que tiveram isolamento de *Candida* em amostra de sangue, apresentaram este micro-organismo causando candidíase em outros sítios corpóreos (Hinrichsen *et al.*, 2009).

Candidíase urinária constitui um quadro clínico de prognóstico benigno à princípio, mas que pode contribuir substancialmente para o agravamento do estado dos indivíduos sob cuidados intensivos, especialmente os imunocomprometidos. Oliveira *et al.* (2001) estudaram infecção urinária por *Candida* em um hospital do município de São Paulo. *C. tropicalis* foi isolada em 53% e *C. albicans* em 36% dos casos. As doenças primárias associadas aos casos de infecção urinária foram neuropatias, cardiopatias, neoplasias, trauma e diabetes mellitus, sendo essa doença diagnosticada em 25% dos pacientes. Os principais fatores predisponentes associados com candidúria foram antibioticoterapia prévia, sonda vesical de demora, cirurgia nos últimos 60 dias, insuficiência renal, infecção bacteriana simultânea e uso de corticosteróides ou imunossupressores. A taxa de mortalidade geral chegou a 40% nos dois meses após a detecção de candidúria.

Carvalho *et al.* (2001) analisaram os fatores de risco associados à infecção fúngica no trato geniturinário de um grupo de 68 pacientes hospitalizados, a maior parte internados em UTIs. Fatores predisponentes à infecção encontrados foram a presença de doenças primárias (anormalidades congênitas do trato urinário, diabetes mellitus, nefrolitíase, hiperplasia prostática benigna), uso de corticoesteróides, antibióticos e de catéteres uretrais. *C. albicans* foi o fungo mais frequentemente isolado das amostras de urina.

Candidíase invasiva e, em especial, a candidemia compreendem duas das mais graves enfermidades provocadas por *Candida* que acometem indivíduos hospitalizados. Eggimann *et al.* (2011) afirmam que 5 a 10% de todos os casos de infecções invasivas adquiridas em UTI correspondem a casos de candidíase invasiva e estima-se que uma grande parte dos pacientes de UTI tornam-se colonizados, sendo que de 5 a 30% desses desenvolvem infecção invasiva.

Colombo *et al.* (2007) realizaram um estudo prospectivo de candidemia em quatro hospitais terciários de São Paulo no período de 2000 a 2003. Os achados de dados laboratoriais mostraram que, das 45.468 culturas de sangue avaliadas, em 7.038 (15%) foi confirmado o diagnóstico de agentes infecciosos na corrente sanguínea, dos quais *Candida* foi o agente etiológico detectado em 282 (4%) dessas culturas. Espécies de *Candida* não-*albicans* prevaleceram sobre espécies *albicans*, perfazendo 62% dos isolados, sendo as mais frequentemente obtidas *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. rugosa* e *C. guilliermondii*.

Chang *et al.* (2008) estudaram a prevalência de espécies de *Candida* obtidas de hemoculturas, no período de 1998 a 2006, e os fatores de risco associados à candidemia no Hospital da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Brasil. Dos pacientes avaliados, 63,5% foram admitidos na UTI. As comorbidades mais frequentemente associadas à candidemia foram pneumonia, doenças gastrointestinais, doenças hematológicas, diabetes mellitus, tumores sólidos. Condições de risco encontradas mais frequentemente nos pacientes estudados foram procedimentos invasivos e permanência hospitalar por mais de 15 dias. *C. albicans* foi a espécie mais isolada (45,8%), seguida de *C. parapsilosis* (34,4%), *C. tropicalis* (4,6%) e *C. glabrata* (5,2%).

Motta *et al.* (2010) pesquisaram sobre a epidemiologia e perfil de susceptibilidade de candidemia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo durante o ano de 2006 e constataram 136 casos de candidemia, que figuraram uma prevalência de 3,5% de *Candida* spp em hemoculturas positivas e 86,1% dos casos de fungemia relatados. A distribuição das espécies de *Candida* reportou a incidência de 52,2% de *C. albicans*, seguido de 22,1% de *C. parapsilosis*, 14,7% de *C. tropicalis*, 6,6% de *C. Glabrata* e 1,6% de *C. krusei*.

Ajenjo *et al.* (2010), investigaram o perfil epidemiológico das candidíases invasivas em UTIs de hospital universitário chileno, bem como a distribuição dos tipos de candidíase invasiva nos pacientes avaliados. A frequência de candidemia foi de 33,9%, de candidíase invasiva disseminada, 41,5% e 24,5% na candidíase invasiva local. *C. albicans* foi isolada em 44,4% dos casos, *Candida* não-*albicans* em 55,6%. *C. tropicalis* foi a espécie não-*albicans* prevalente (27,7% dos isolados).

Monteiro *et al.* (2011) realizaram um estudo retrospectivo de 4.336 registros internos dos pacientes hospitalizados no Hospital Universitário de Santa Maria/RS submetidos a exames de hemocultura no ano de 2006. Das 4.336 amostras de hemoculturas analisadas, em 37 (0,85%) foi evidenciado crescimento fúngico, tendo sido isoladas espécies de *Candida* em 26 (70,2%) amostras de sangue.

Em pesquisa sobre aspectos microbiológicos e clínicos de candidemia no Hospital Universitário da Faculdade Médica de Botucatu, Mondelli *et al.* (2012) analisaram 98 amostras de leveduras isoladas entre 2000 a 2006. Dos 98 casos de candidemia estudados, 33,67% foram causados por *C. albicans* e 66,33% por outras espécies de *Candida*, sendo *C. Parapsilosis* isolada em 37,7% dos casos. *C. albicans* prevaleceu em pacientes com

mais de 60 anos e *C. parapsilosis*, bem como outras espécies de *Candida*, em crianças com menos de 1 ano.

Considerando especificamente os pacientes cardiopatas e internados em UTIc, alguns estudos fornecem um panorama, ainda que restrito, da ocorrência das candidíases, principalmente as invasivas. Boaz *et al.* (2006) em estudo retrospectivo que avaliou o pós-operatório de pacientes submetidos a transplante cardíaco em hospital universitário do Rio Grande do Sul no período de 1984 a 2004, verificaram que 32,8% dos pacientes apresentaram infecção (da ferida cirúrgica, pulmonar, no trato urinário ou acessos vasculares). A incidência de infecções fúngicas foi de 5,6%.

San Miguel *et al.* (2006) estudaram a incidência de candidemia em pacientes pediátricos hospitalizados portadores de cardiopatias congênitas. No período de aproximadamente 2 anos, foram analisados 52 episódios de candidemia. 85% dos pacientes acometidos pela infecção hematogênica por *Candida* foram admitidos na UTI e desenvolveram candidemia em média após 19 dias de internação neste setor. 96% dos pacientes foram tratados com antibióticos antes da instalação da infecção e 81% das crianças haviam sido submetidas à cirurgia cardíaca. *C. parapsilosis* foi isolada em 54% dos casos e *C. albicans* em 48%.

Em pesquisa sobre candidemia em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca internados em UTIc, Pasero *et al.* (2010) verificaram que do total de pacientes admitidos na UTIc, 1,3% desenvolveram candidemia. A distribuição das espécies isoladas foi *C. albicans* em 73% dos casos, *C. glabrata* em 15%, *C. krusei* em 8% e *C. tropicalis* em 4%. Os autores concluíram que candidemia não é um evento frequente na população de pacientes estudada, porém a sua ocorrência está relacionada com a gravidade destes pacientes.

A endocardite infecciosa é considerada uma das complicações mais graves relacionadas à cardiopatia. Tal infecção é caracterizada como um processo inflamatório danoso das superfícies endocárdicas causado por agentes infecciosos como bactérias, vírus, fungos que, na maioria das vezes, ocorre em pessoas com anormalidades pré-existentes do sistema cardiovascular. Estima-se que a etiologia fúngica ocorra em menos de 10% de todas as endocardites infecciosas. A infecção frequentemente apresenta vegetações, que são estruturas compostas de plaquetas, fibrina e micro-organismos infecciosos (Pereira *et al.*, 2003; Barbosa, 2004; Gutiérrez *et al.*, 2008).

A endocardite infecciosa por *Candida* é considerada uma complicação de fungemia rara e pouco estudada, associada a uma taxa de mortalidade que pode atingir até 80%

(Barcelo *et al.*, 2008). Ellis *et al.* (2001) realizaram uma revisão de literatura sobre casos de endocardite fúngica, entre 1965 e 1995. *C. Albicans* foi isolada em 24% dos 270 casos de endocardite fúngica analisados, espécies não-*albicans* em 24%, espécies de *Apergillus* em 24% e espécies de *Histoplasma* em 6%. A taxa de mortalidade calculada foi de 72% e a endocardite fúngica reincidiu em 30% dos sobreviventes.

Um estudo multicêntrico envolvendo instituições de 28 países, no período de 2000 a 2005, revelou 33 casos de endocardite provocada por *Candida* de um total de 2.749 pacientes com diagnóstico de endocardite infecciosa, perfazendo a incidência de 1,2% (Baddeley *et al.*, 2008). Neste estudo, os fatores de risco encontrados associados aos casos de endocardite por *Candida* foram diabetes, doença renal, malignidade, uso de drogas intravenosas, doenças cardíacas congênitas e endocardite prévia. *C. albicans* correspondeu a 48% dos isolados, *C. Parapsilosis* a 21%, *C. glabrata* a 15% e *C. tropicalis* a 9% (Nagajara *et al.*, 2005; Braddley *et al.* 2008).

Um estudo prospectivo foi conduzido em 18 centros médicos italianos e incluiu pacientes com diagnóstico de endocardite infecciosa admitidos entre 2004 a 2007. Espécies de *Candida* foram responsáveis por oito casos de endocardite de prótese de válvula, cinco casos de endocardite de válvula nativa, um caso de endocardite em marcapasso e um caso de infecção no ventrículo esquerdo. A incidência de espécies de *Candida* configurou 1,8% do total de casos de endocardite e 3,4% dos casos de endocardite de prótese de válvula (Falcone *et al.*, 2009).

Pelo exposto nota-se, portanto, a importância das infecções fúngicas no ambiente hospitalar, destacando o papel de espécies de *Candida* na patogênese de infecções em pacientes sob cuidados intensivos. Ressalta-se ainda que, embora na população internada em UTIc, as infecções por *Candida* tenham incidência relativamente baixa, frequentemente estão associadas à índices significativos de morbidade e mortalidade, o que resulta em alto custo financeiro, social e pessoal para todos os envolvidos, desde a instituição hospitalar, equipes de assistência médica e paramédica, órgãos governamentais até os familiares dos pacientes acometidos.

2.4. Fatores de virulência associados à *Candida*: capacidade de aderência a células epiteliais e formação de biofilme

A virulência de um micro-organismo é a sua habilidade em produzir quadros patológicos graves e fatais, habilidade essa mediada por múltiplos fatores. A virulência é determinada geneticamente, embora seja expressa fenotipicamente pelos micro-organismos apenas quando existem condições ambientais favoráveis, como teor nutricional, atmosfera de oxigênio e temperatura. Essas condições são específicas para cada micro-organismo e para cada isolado de uma mesma espécie. Também podem variar de hospedeiro para hospedeiro e mesmo entre os diferentes tecidos de um mesmo hospedeiro (Álvares *et al.*, 2007).

Tem sido postulado que existem diferenças na virulência de isolados, tornando-os participantes ativos no processo infeccioso. Entre os fatores de virulência atribuídos à *C. albicans*, inclui-se adesão a substratos inertes e biológicos, formação de biofilme, crescimento em altas temperaturas, formação de tubo germinativo com consequente desenvolvimento da forma filamentosa, variabilidade fenotípica, variabilidade genotípica, produção de toxinas e enzimas extracelulares hidrolíticas, variabilidade antigênica, imunomodulação dos mecanismos de defesa do hospedeiro, hidrofobicidade de superfície celular e atividade hemolítica. Tais fatores de virulência de *Candida* são considerados de grande interesse como alvo para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos (Kennedy *et al.*, 1992; Calderone, 2001; Oskanet *et al.*, 2005; Álvares *et al.*, 2007; Roriget *et al.*, 2009; Costa *et al.* 2010)

O contato entre o patógeno e a superfície tecidual do hospedeiro é considerado requisito básico para o estabelecimento de uma infecção. O evento inicial na patogênese de doenças infecciosas é a adesão microbiana aos tecidos hospedeiros. Micro-organismos não-invasivos permanecem aderidos à superfície hospedeira, enquanto outros utilizam essa adesão como a primeira etapa para a invasão tecidual. A adesão de leveduras à superfície de células hospedeiras é mediada por macromoléculas denominadas adesinas (estruturas da superfície do micro-organismo que interagem com receptores específicos nas células eucarióticas). Um micro-organismo pode expressar uma ou mais adesinas, e essa expressão é regulada por fatores ambientais ou do hospedeiro (Yang, 2003; Álvares *et al.*, 2007; Machado *et al.* 2010).

É interessante observar que a capacidade de aderência configura uma vantagem adaptativa para o fungo. A rota do fungo pelo organismo hospedeiro é designada pelas interações entre os substratos e os receptores de superfície das células fúngicas e a habilidade para se ligar aos constituintes do hospedeiro confere ao patógeno fúngico um mecanismo de camuflagem que o protege do reconhecimento do sistema imune hospedeiro (Senet, 1998). Kojic e Darouiche (2004) e Medrano *et al.* (2006) postulam que a capacidade das leveduras de aderir a uma ampla variedade de superfícies inanimadas e formar biofilme em soluções glicosiladas parece protegê-las das respostas imunes do hospedeiro, bem como da ação de agentes antimicrobianos.

Algumas pesquisas mostram que *C. albicans* pode produzir mais de uma estrutura de adesão e que mais de uma dessas estruturas esteja envolvida nesse processo. Proteínas, quitinas e lipídeos são moléculas que podem estar associadas ao processo de aderência, bem como uma manoproteína tem sido indicada como adesina. Os receptores teciduais aos quais *C. albicans* se liga ainda não foram bem caracterizados, entretanto fibronectinas, fosfolipídeos, L-fucose, Manose, N-acetil-D-glucosamina, mucinas, lamininas e colágenos são implicados no processo de adesão (Senet, 1998; Pires *et al.* 2001; Álvares, 2007).

Lima-Neto *et al.* (2009), em estudo que avaliou a aderência e o perfil de carboidratos na superfície de *C. albicans* e *C. parapsilosis*, verificaram que a aderência foi maior em isolados de *C. albicans* e que as diferenças entre isolados da mesma espécie estavam relacionadas com alto conteúdo de resíduos de α -L-fucose na superfície celular. As análises histoquímicas indicaram que os isolados de *C. albicans* apresentaram mais resíduos α -L-fucose que *C. parapsilosis* e que os isolados mais aderentes de *C. parapsilosis* também apresentaram mais resíduos α -L-fucose que os isolados menos aderentes dessa mesma espécie.

Há de se ressaltar que o fenômeno de hidrofobicidade celular está intimamente relacionado à aderência. Álvares *et al.* (2007) afirmam que células leveduriformes hidrofóbicas são mais virulentas em ratos do que células leveduriformes hidrofílicas. Células leveduriformes hidrofóbicas de *C. albicans* tem sido relacionada com um incremento na virulência, provavelmente por apresentar maior aderência, resistência à fagocitose e germinação. Embora seja reconhecido que o mais forte mecanismo de aderência esteja relacionado com uma adesinamanoproteína de *C. albicans*, células leveduriformes hidrofóbicas tem sido envolvidas nos mecanismos de aderência por vários pesquisadores.

No que tange à repercussão do fenômeno de aderência no organismo do paciente infectado, Oskan *et al.* (2005) afirmam que a habilidade de *C. albicans* de aderir aos tecidos do hospedeiro, próteses e dispositivos médicos constitui um importante evento na colonização e patogênese das infecções, fato corroborado por estudos que comprovam que cepas mutantes que perderam a capacidade de aderir são menos virulentas que suas cepas parentais não modificadas. A adesão de *Candida* spp à superfície de dispositivos médicos pode resultar num incremento da candidemia e resistência antifúngica relacionada à inserção do catéter, por exemplo (Yang, 2003).

Barbieri *et al.* (2007), em estudo da aderência *in vitro* de *Streptococcus mutans* e *C. albicans* menciona que a capacidade que *Candida* possui de adesão a materiais artificiais como látex e catéteres, além de diversos outros tipos de materiais constitutivos de dispositivos médicos é responsável pela causa de infecções graves.

Muitos trabalhos correlacionam a capacidade de aderência com a virulência de determinadas espécies de *Candida* ou com cepas da mesma espécie. Kennedy *et al.* (1992) entretanto, constataram em estudo sobre virulência e aderência de isolados de *C. albicans*, que essa correlação não pode ser predita, pois em seus testes a virulência em modelo de infecção sistêmica em camundongos não foi correlacionada com a aderência. Os autores concluíram então que, embora variações na aderência de isolados de *C. albicans* sejam detectadas em testes de adesão a células epiteliais bucais, estes ensaios não podem ser usados como preditores de virulência. Sugeriram ainda que, a patogênese das doenças provocadas por *Candida* é resultado de um processo multifatorial, do qual a aderência pode apenas desempenhar um papel transitório.

Kearns *et al.* (1983), em pesquisa sobre a variabilidade da aderência a células epiteliais bucais de isolados de *C. albicans* em relação à virulência, concluíram que as diferenças de aderência entre isolados de *C. albicans* obtidos de indivíduos com candidíase oral e de indivíduos saudáveis eram não somente insignificantes como também incoerentes com relação a sua virulência, ou seja, alguns isolados provenientes de casos de candidíase mostraram-se pouco aderentes, enquanto outros isolados originados de doadores saudáveis foram mais aderentes.

Henriques *et al.* (2004) analisaram a diferença na adesão entre *C. albicans* e *C. dubliniensis* e não encontraram diferença estatisticamente relevante comparando a adesão inicial das duas leveduras estudadas.

No entanto, esses achados são contrariados por outros estudos que dão suporte a visão que associa a aderência à patogenicidade. Irie *et al.* (2006), por exemplo, em estudo que propunha simplificação da técnica de ensaios de aderência, utilizando células epiteliais vaginais humanas no lugar das amplamente utilizadas células epiteliais orais, verificaram que *C. albicans* foi a espécie mais aderente, seguida por *C. glabrata*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*. Os autores ainda afirmam que a propriedade de aderência é isolado-dependente e isso é mais significativamente frequente entre cepas da mesma espécie considerando as espécies não-*albicans*.

Em trabalho que avaliou os fatores de virulência de espécies de *Candida* isoladas de catéteres venosos e mão de servidores hospitalares, Tamura *et al.* (2007) relatam que as leveduras isoladas de catéter foram mais aderentes e hidrofóbicas que as leveduras isoladas das mãos dos profissionais. *Candida albicans* foi hidrofílica independente do sítio de isolamento e as espécies não-*albicans* expressaram com maior intensidade os fatores de virulência avaliados (aderência e atividade da fosfolipase e proteinase). *C. lusitanae* foi a espécie mais hidrofóbica e *C. glabrata* apresentou maior aderência. Os autores concluíram que *Candida* não-*albicans* apresentaram aderência e propriedades hidrofóbicas significativamente superiores a *C. albicans*.

Machado *et al.* (2010) compararam a aderência a células epiteliais entre isolados de *C. albicans* provenientes de pacientes com periodontite crônica e de pacientes saudáveis e encontraram um maior número de células de *C. albicans* provenientes dos pacientes com periodontite aderidas às células epiteliais, o que os autores sugerem estar correlacionado com a maior patogenicidade destes isolados.

Costa *et al.* (2010) investigaram a habilidade de adesão à células epiteliais bucais de 112 isolados de *Candida* originados da cavidade oral de pacientes infectados pelo HIV, de amostras de sangue e de catéteres de pacientes de UTI. Os isolados de *C. albicans* da cavidade oral, do sangue e do catéter foram significativamente mais aderentes que os isolados não-*albicans*, mas a adesão não foi diferente entre as três fontes analisadas. Os autores concluíram então que a alta capacidade de aderência expressa por *C. albicans* pode indicar uma maior virulência desta espécie em relação às espécies não-*albicans*.

Em estudo para avaliar a habilidade de adesão de cepas de *C. albicans* isoladas de indivíduos com candidíase oral, Emira *et al.* (2011), verificaram que mais de 61% das cepas analisadas foram aderentes à células epiteliais Hep-2 (linhagem de células tumorais

derivadas de carcinoma de laringe humana) e 83% à células epiteliais Caco-2 (linhagem de células de adenocarcinoma colorretal humano).

Aderência de um micro-organismo pode ser estudada de outras maneiras, como por exemplo, avaliando a sua capacidade de formar biofilmes. Biofilme pode ser designado como um tipo de aderência na qual os micro-organismos formam agregados unicelulares, gerando estruturas multicelulares que aderem a superfícies. Sua formação ocorre em resposta a uma variedade de condições, incluindo alta densidade celular, privação de nutrientes e estresse físico ambiental (O'Toole *et al.*, 2000). Os biofilmes fúngicos consistem em uma densa rede de leveduras, hifas e pseudohifas embebidos numa matriz de polímeros extracelulares (polissacarídeos, carboidratos, proteínas) (Chandra *et al.*, 2001).

Os micro-organismos envolvidos no biofilme passam por profundas mudanças para que ocorra a transição da forma de desenvolvimento de células livres para a forma de biofilme. Estas mudanças ocorrem em resposta a uma variedade de sinais ambientais. Estudos genéticos e moleculares identificaram genes e circuitos regulatórios responsáveis pela interação inicial célula-superfície, maturação do biofilme e retorno dos micro-organismos do biofilme à forma de células livres (O'Toole *et al.*, 2000).

Em estudo sobre o desenvolvimento de biofilmes de *C. albicans*, Baillie e Douglas (1999) mostraram o importante papel da transição da fase de levedura para fase hifal na formação do biofilme. Os autores observaram que a camada do biofilme mais próxima da superfície é composta principalmente por células de leveduras. Cepas incapazes de formar hifas formam um biofilme mais delgado de células de levedura no substrato. A parte mais externa, é composta por uma camada de hifas. As cepas incapazes de formar leveduras ainda poderiam aderir à superfície e gerar estrutura semelhante à camada superior do biofilme do tipo selvagem, com a ressalva de que esta comunidade foi mais fácil de remover da superfície. Ainda foi concluído que a superfície a qual a levedura adere pode influenciar na estrutura final do biofilme.

Biofilmes podem ser formados com uma única espécie ou com múltiplas espécies de micro-organismos. Prevaecem na maioria dos ambientes o biofilme de múltiplas espécies, mas o biofilme de única espécie desempenha um importante papel numa variedade de infecções e na superfície de implantes médicos, pois podem surgir em diversas superfícies bióticas e abióticas (Adal e Farr, 1996; Archibald e Gaynes, 1997). Existe uma associação positiva entre o grau de virulência e a habilidade para formar biofilmes (Yang, 2003).

Na maioria dos ambientes naturais, a existência de micro-organismos envolvidos em biofilmes predomina sobre a de micro-organismos na forma de células livres. O primeiro exemplo de biofilme estudado pela ciência foi a placa dental na superfície dos dentes, mas recentes pesquisas sugerem que uma significativa parte dos casos de infecção humana estão associadas a biofilmes. Além de catéteres e sondas, dispositivos médicos implantados como próteses de válvulas cardíacas, marcapassos e próteses ósseas são passíveis de terem suas superfícies cobertas por biofilme (Douglas, 2003).

Os pacientes internados em UTIs são especialmente afetados pela capacidade dos micro-organismos patógenos de formar biofilme, pois grande parte desses faz uso de catéter, que é o dispositivo implantado mais comumente acometido pela formação de biofilmes, tanto bacterianos, quanto fúngicos. Tal dispositivo é utilizado para promover a administração de nutrientes e drogas. O fluido da infusão ou o conduto do catéter podem estar contaminados, mas frequentemente os micro-organismos são provenientes da pele ou das mãos da equipe de assistência médica. A contaminação pode se originar na extremidade distal do catéter no ato da inserção ou os micro-organismos podem migrar pelo catéter a partir da ferida da inserção (Sherertz, 2000; Douglas, 2003).

Hawser e Douglas (1994) avaliaram a formação de biofilme *in vitro* em material utilizado para a fabricação de catéteres e demonstraram que *C. albicans* pode formar biofilmes em várias superfícies abióticas e que a melhor formação de biofilme ocorreu em látex, policloreto de vinilo, ou elastômero de silicone. Entretanto, materiais como poliuretano e látex puro não favoreceram a formação de biofilme.

Kuhn *et al.* (2002) avaliaram a formação de biofilme por diferentes espécies de *Candida*, particularmente *C. albicans* e *C. parapsilosis* usando modelo de biofilme de *Candida* em dispositivos médicos. Biofilmes de *Candida* se desenvolveram em elastômeros de silicone. Mínimas variações na produção de biofilme entre isolados de *C. albicans* invasivos foram observados, mas diferenças significativas foram notadas entre isolados invasivos e não invasivos. Isolados de *C. albicans* produziram mais biofilme que isolados de *C. parapsilosis*, *C. glabrata* e *C. tropicalis*. Ao microscópio, biofilmes de *C. albicans* revelaram uma morfologia diversa das outras espécies, consistindo de uma camada basal de blastosporos com uma densa matriz sobrejacente composta de exopolissacarídeos e hifas. Biofilmes de *C. parapsilosis*, por sua vez, apresentaram menos volume e eram compostas exclusivamente de aglomerados de blastosporos.

Infecções não relacionadas a dispositivos também podem envolver biofilmes. Endocardite por *Candida* pode resultar da formação de biofilmes em danos no endotélio vascular de válvulas cardíacas nativas de pacientes com doença cardíaca preexistente. A lesão primária geralmente é um trombo, que consiste de fibrina e plaquetas. Tal lesão trombótica se torna colonizada com células fúngicas, o que pode levar a produção de um êmbolo (Donolan e Costerton, 2002). O biofilme pode causar mal função do mecanismo da válvula levando à falha da válvula nativa ou protética dentro de meses (Inabo, 2006).

Assim como acontece com a capacidade de aderência, a habilidade de formar biofilmes também é vantajosa para o fungo do ponto de vista adaptativo. Novas características fisiológicas podem ser expressas e estas podem permanecer mesmo após a dissolução do biofilme (O'Toole *et al.*, 2000). Um exemplo disto é a resistência de biofilmes de *C. albicans* a antifúngicos, demonstrada em estudo pioneiro de Hawser e Douglas (1995). Estes pesquisadores realizaram ensaios para determinar a concentração da droga que causam 50% de inibição da atividade metabólica. Agentes antifúngicos usados rotineiramente na clínica foram testados como anfotericina B, fluconazol, itraconazol, cetoconazol e flucitosina. As concentrações de drogas requeridas para a redução da atividade metabólica foram de 5 a 8 vezes maiores para biofilmes que para células livres da levedura e de 11 a 2000 vezes maiores que as concentrações inibitórias mínimas correspondentes. Biofilmes de espécies não-*albicans*, como *C. tropicalis* e *C. parapsilosis* também foram resistentes aos antifúngicos.

Vários mecanismos podem explicar a resistência dos biofilmes a antifúngicos, dentre esses a penetração restrita da droga na matriz do biofilme, mudanças fenotípicas resultantes da diminuição da taxa de crescimento ou limitação de nutrientes, expressão de genes de resistência induzida pelo contato com uma superfície e um número reduzido de células persistentes seja responsável pela resistência (Douglas, 2003).

**3. INFECÇÕES FÚNGICAS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA
CARDIOLÓGICA E CARACTERIZAÇÃO DOS FATORES DE VIRULÊNCIA DE
*Candida***

**Silveira, A.C.R.¹, Silva, G.M.¹, Monteiro Júnior, J.G. de M.², Vilela, A. C.², Mello,
L. R. B.³, Neves. R.P.¹**

¹UFPE - Universidade Federal de Pernambuco, ²PROCAPE - Pronto Socorro
Cardiológico de Pernambuco, ³Lacen/PE - Laboratório Central de Pernambuco
Endereço eletrônico para correspondência: cris_silveira4@yahoo.com.br

RESUMO

Infecções fúngicas constituem um problema crescente em pacientes críticos como os admitidos em unidades de terapia intensiva cardiológica (UTIC). Esses indivíduos são expostos a fatores de risco como o uso antibioticoterapia, de dispositivos médicos e procedimentos invasivos. Neste contexto, os agentes etiológicos dessas infecções podem expressar fatores de virulência que propiciem sua instalação e disseminação, como a capacidade de aderência e formação de biofilme. Assim, este estudo teve como objetivo verificar a ocorrência de infecções fúngicas em pacientes internados em UTIC de hospital público de referência em cardiologia do estado de Pernambuco/Brasil e caracterizar os agentes etiológicos quanto a capacidade de aderência a células epiteliais bucais e formação de biofilme. Foram realizadas coletas de diversas amostras clínicas de pacientes de UTIC com suspeita de infecção fúngica e procedeu-se à investigação laboratorial no Laboratório de Micologia Médica da Universidade Federal de Pernambuco/Brasil. Do total de 70 pacientes avaliados, dezesseis (22,85%) desenvolveram infecção fúngica. Destes, oito apresentaram candidemia, cinco infecção superficial, dois infecção urinária, um apresentou candidemia associada à infecção urinária. O agente mais frequente foi *Candida albicans* (5) seguido de *C. tropicalis* (4), *C. parapsilosis* (3), *C. krusei* (3), *Malassezia* sp. (2), *C. guilliermondii* (1). Também foi isolada *C. albicans* em ponta de catéter de um caso de candidemia causado pela mesma espécie de levedura. De um total de 19 isolados obtidos, em dez (52,63%) foi evidenciada a capacidade de forte aderência celular, sendo oito obtidos em amostras de sangue. Formação de biofilme intermediária a forte foi revelada em quatorze (73,68%) isolados, onze provenientes de amostras de sangue. Candidíase prevalece como a infecção fúngica mais frequente em UTIC, e os agentes etiológicos dessas infecções estão associados a uma maior virulência por frequentemente apresentarem alta capacidade de aderência a células epiteliais bucais e formação de biofilme moderada a forte.

Palavras-chave: Infecção fúngica, UTI cardiológica, *Candida*, aderência, biofilme.

ABSTRACT

Fungal infections are an increasing problem in critically ill patients as those admitted to cardiology intensive care units (CICU). These individuals are exposed to risk factors such as antibiotic use, medical devices and invasive procedures. In this context, the etiologic agents of these infections can express virulence factors that facilitate their installation and dissemination as the ability of adherence and biofilm formation. Thus, this study aimed to analyze the occurrence of fungal infection in patients admitted to CICU of public referral hospital in cardiology of the state of Pernambuco/Brazil and characterize the etiologic agents with respect to their ability of adherence to oral epithelial cells and biofilm formation. Various clinical specimens were collected from CICU patients with suspected fungal infection and the laboratory investigation was conducted in the Medical Mycology Laboratory of the Federal University of Pernambuco/ Brazil. Of the total 70 patients, 16 (22.85%) developed fungal infection. Of these, eight had candidemia, five superficial infections, two urinary tract infection and one had candidemia associated with urinary tract infection. The most frequent agent was *Candida albicans* (5) followed by *C. tropicalis* (4), *C. parapsilosis* (3), *C. krusei* (3), *Malassezia* sp. (2) *C. guilliermondii* (1). Was also isolated *C. Albicans* from catheter tip in a case of candidemia caused by the same species of yeast. Of a total of 19 isolates, 10 (52.63%) were strongly adherent to epithelial cells, eight obtained from blood samples. Biofilm formation was revealed moderate to strong in 14 (73.68%) isolated from 11 blood samples. Candidiasis prevails as the most common fungal infection in CICU and the etiologic agents of these infections are associated with greater virulence, often associated to high capacity of adherence to oral epithelial cells and moderate to strong biofilm formation.

Key-words: Fungal infection, cardiac ICU, Candida, adhesion, biofilm

INTRODUÇÃO

Fungos constituem o segundo grupo de importância na etiologia das infecções nosocomiais, seguindo apenas as bactérias. O número de infecções hospitalares causadas por fungos têm aumentado, alcançando índices de mortalidade de até 60% (Tamura *et al.*, 2007; Maciel e Candido, 2010). Martin *et al.* (2003), em estudo que analisou a ocorrência de sepse, no período de 1979 a 2000, em hospitais dos Estados Unidos da América, revelou um aumento de 207% na incidência de sepse provocada por fungos.

As leveduras do gênero *Candida* têm se destacado entre os principais agentes causadores de infecções em instituições hospitalares, especialmente em setores críticos como as unidades de terapia intensiva (UTI) e é considerado o principal gênero fúngico agente de infecções invasivas, associadas a altas taxas de mortalidade, entre 10 a 49%. Candidemia está associada a uma taxa de mortalidade geral em torno de 40% a 60%. Muitos estudos têm apontado *Candida* como sendo o quarto ou quinto micro-organismo isolado com mais frequência a partir de hemoculturas (Yang, 2003; Moretti, 2007; Mímica *et al.*, 2009; Giolo e Svidzinski, 2010).

A imunossupressão é uma condição que contribui de forma importante para o desenvolvimento da infecção fúngica. Doenças como a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), neoplasias, diabetes, dentre outras, fragilizam o sistema imunológico e favorecem o desenvolvimento das micoses. Os avanços nas tecnologias médicas empregadas para a manutenção e prolongamento da vida dos pacientes têm contribuído para o controle e, em alguns casos, cura de doenças primárias, entretanto podem promover o surgimento e decurso grave das infecções fúngicas (David, 1998; Fagundes júnior *et al.*, 2008).

Tem sido observado um aumento da ocorrência de infecções fúngicas nosocomiais em pacientes sem o perfil clássico de neutropenia e imunossupressão severa (Ramos *et al.*, 2003; Fagundes Júnior *et al.*, 2008). Neste contexto, enquadram-se pacientes internados em UTI cardiológica (UTIC). Tais indivíduos encontram-se submetidos a outras condições predisponentes como procedimentos e tratamentos invasivos, cirurgias prolongadas, uso de dispositivos médicos como catéteres, marcapassos e próteses valvares (Fagundes Júnior *et al.*, 2008).

Trabalho a ser submetido como Silveira, A.C.R., Silva, G.M., Monteiro Júnior, J.G. de M., Vilela, A. C., Mello, L. R. B., Neves. R.P. 2013. INFECÇÕES FÚNGICAS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA CARDIOLÓGICA E CARACTERIZAÇÃO DOS FATORES DE VIRULÊNCIA DE *Candida*. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*.

O evento inicial na patogênese das infecções é a adesão dos fungos às células do tecido hospedeiro, seguida ou não de invasão tecidual. Determinados fungos podem ainda formar agregados unicelulares gerando estruturas multicelulares em sondas, catéteres e outros dispositivos médicos. Esse fenômeno é conhecido como biofilme, que ocorre em resposta a uma variedade de condições, incluindo alta densidade celular, privação de nutrientes e estresse físico ambiental (O'Toole *et al.*, 2000; Tamura *et al.*, 2007).

Diante dos danos causados pelos fungos aos portadores de cardiopatia, a identificação e a caracterização destes micro-organismos são importantes para fundamentar a adoção de medidas preventivas e terapêuticas adequadas no manejo clínico destes pacientes, a fim de evitar o agravamento do estado geral dos mesmos ou ocorrência de recidivas. Este trabalho verificou a ocorrência de infecções fúngicas em pacientes internados em UTIC e caracterizar a virulência dos fungos quanto à formação de biofilme e capacidade de aderência a células epiteliais.

MATERIAIS E MÉTODOS

Obtenção das amostras clínicas

Foram realizadas coletas, no período de agosto de 2011 a outubro de 2012, de amostras clínicas e de fragmentos de instrumentos invasivos de pacientes internados nas UTIC do Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco Professor Luiz Tavares da Silva-PROCAPE. O projeto foi antecipadamente aprovado pelo comitê de ética sob o protocolo CAAE: 0355.0.172.106-11, FR: 444280, N0 CEP: 031.

O material biológico analisado foi indicado por solicitação médica e os procedimentos laboratoriais ocorreram de acordo com o tipo de material como sangue, líquido céfalo-raquidiano e fragmento de tecido.

Diagnóstico micológico

Para o exame direto microscópico, foram confeccionadas lâminas das amostras clínicas com ou sem adição de clarificante, corante ou contrastante. Concomitantemente, as amostras clínicas foram semeadas em duplicata na superfície do meio de cultura ágar Sabouraud (DIFCO) adicionado de 50 mg/L de cloranfenicol e/ou ágar Sabouraud adicionado de cloranfenicol e óleo contido em placas de Petri, incubadas à temperatura de 30°C e 37°C por até 15 dias. Após o surgimento das colônias a identificação dos agentes

Trabalho a ser submetido como Silveira, A.C.R., Silva, G.M., Monteiro Júnior, J.G. de M., Vilela, A. C., Mello, L. R. B., Neves. R.P. 2013. INFECÇÕES FÚNGICAS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA CARDIOLÓGICA E CARACTERIZAÇÃO DOS FATORES DE VIRULÊNCIA DE *Candida*. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*.

etiológicos foi realizada através da análise clássica de características morfológicas macroscópicas e microscópicas, fisiológicas (Kurtzman e Fell, 1998; Barnett *et al.*, 2000; De Hoog *et al.*, 2000; Lacazet *et al.*, 2002) do método cromogênico utilizando reagente CHROMagar® *Candida* BD, e pelo sistema automatizado Vitek 120 (bioMérieux). Os isolados foram estocados na Micoteca URM-UFPE.

Análise da virulência

Avaliação da capacidade de aderência a células epiteliais

Os testes de aderência basearam-se nos trabalhos de Kimura e Pearsall (1978), Sobel *et al.* (1981) e Kearns *et al.* (1983). As células epiteliais foram obtidas da cavidade bucal de doador jovem, do sexo feminino, clinicamente sadio e isento de cáries. Em todas as etapas relacionadas aos testes de aderência foi utilizado o tampão fosfato (PBS) como descrito em Villela *et al.* (1973).

- Cultivo das amostras e obtenção de células epiteliais

1ª Etapa

Os isolados de fungos foram semeados no meio ágar Sabouraud adicionado de 0,5% extrato de levedura e mantidos a temperatura de 30°C durante 72h. Após este período, as células fúngicas foram suspensas em 2mL de PBS contidos em tubos de ensaio, centrifugadas três vezes a 1.580 rpm por 10 minutos e ressuspensas para uma concentração final de 2×10^7 cels/mL, determinada por contagem em câmara de Neubauer.

A remoção das células epiteliais foi realizada através de suave escarificação da mucosa da cavidade oral com auxílio de *swab* e, em seguida, foram suspensas em 7mL de PBS contidos em tubos de ensaio, centrifugadas por três vezes a 1.580 rpm e ressuspensas para uma concentração final de 4×10^4 cels/mL. Depois de lavadas, as células fúngicas e as células epiteliais foram examinadas quanto à viabilidade e integridade, através da coloração com azul de Tripán, para avaliação de possíveis alterações em função das centrifugações.

2ª Etapa

As suspensões de culturas de fungos e das células epiteliais da cavidade oral foram misturadas e, em seguida, agitou-se as suspensões durante duas horas. Posteriormente foi realizada a microscopia, através de preparação em lâmina com azul de metileno. Os resultados foram expressos pela média aritmética de dez campos observados (Villela *et al.*,

Trabalho a ser submetido como Silveira, A.C.R., Silva, G.M., Monteiro Júnior, J.G. de M., Vilela, A. C., Mello, L. R. B., Neves. R.P. 2013. INFECÇÕES FÚNGICAS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA CARDIOLÓGICA E CARACTERIZAÇÃO DOS FATORES DE VIRULÊNCIA DE *Candida*. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*.

1973) onde foram avaliadas 100 células epiteliais com relação à porcentagem de sua área superficial aderidas pelas leveduras e graduada como forte aderência (F) para adesão entre 50% a 100% da área de superfície, fraca aderência (f) para adesão até 49% e sem aderência visível (0).

Avaliação da capacidade de formação de biofilme

A avaliação da capacidade de formação de biofilme foi conduzida utilizando o método visual descrito por Pfaller *et al.* (1995). Os isolados foram semeados no meio ágar Sabouraud contido em placas de Petri incubadas a 35°C por 24 horas. Posteriormente, foi realizada uma suspensão em salina para obter uma concentração final de 10^6 UFC/mL. Dessa suspensão, foram aspirados 20µl que foram inoculados em 180µl de meio de cultura Sabouraud líquido contido nos micropoços das placas de titulação, mantidas a 35°C por 24h sem agitação. Em seguida, o conteúdo foi aspirado e os poços lavados com água destilada esterilizada e sobre estes, adicionado o corante safranina para realização de avaliação de acordo com a intensidade da coloração. Interpretação: fraca coloração foi lida como (1+); coloração mediana (2+) e fortemente corada (3+), representando formação de biofilme fraca, moderada e forte, respectivamente.

RESULTADOS

No período do estudo, foram avaliados 70 pacientes, destes 44 (62,85%) eram do sexo masculino e 26 (37,14%) eram do sexo feminino. O hospital analisado era composto por três UTIc adultas e uma UTIc pediátrica. A distribuição dos pacientes avaliados por idade foi de 49 (70%) adultos e 21 (30%) crianças.

Um total de 100 amostras clínicas foi obtido e os tipos mais frequentemente analisados foi sangue, perfazendo um total de 84 amostras (Tabela 1).

Infecção fúngica foi detectada através do exame direto micológico e/ou cultura em 16 (22,85%) dos indivíduos internados nas UTIc verificadas no estudo. Espécies de *Candida* e *Malassezia* sp. foram os agentes das infecções fúngicas. Foi possível o isolamento em cultura de todos os agentes, exceto de *Malassezia* sp.

Tabela 1: Frequência das amostras clínicas analisadas provenientes pacientes com suspeita de infecção fúngica internados em UTIs cardiológicas de um hospital referência em cardiologia do estado de Pernambuco/Brasil.

Amostra clínica	Frequência (%)
Sangue	84
Escamas epidérmicas	10
Urina	4
Secreção oral	1
Ponta de catéter	1
Total	100

Em relação ao tipo de infecção fúngica manifestada pelos pacientes, oito apresentaram candidemia (um caso de candidemia foi detectado pelo exame laboratorial de ponta de catéter venoso central), cinco infecção superficial (escamas epidérmicas de áreas intertriginosas, de couro cabeludo e de bordos de úlcera de pressão), dois infecção urinária e um apresentou candidemia associada à infecção urinária (Tabela 2).

Candida albicans e *C. Tropicalis* figuraram como as espécies mais comumente isoladas, cada uma como agente de infecções em quatro (25%) dos casos, sendo *C. albicans* juntamente com *C. parapsilosis* causadoras de infecção em um (6,25%) caso. Considerando os 15 casos de infecção fúngica que tiveram um único agente etiológico, as espécies não *albicans* foram responsáveis por 73,33% das micoses (Tabela 2).

Quanto aos fatores de virulência analisados, 52,63% dos isolados de *Candida* revelaram capacidade de aderir fortemente a células epiteliais. Habilidade de formação de biofilme forte foi evidenciada em 15,79% dos isolados e intermediária em 57,89% (Tabela 3). Todos os isolados de *C. parapsilosis* revelaram forte aderência e capacidade de formação de biofilme intermediária a forte, exceto pelo isolado da úlcera sacral que evidenciou fraca aderência, porém forte formação de biofilme. Dos 10 isolados que evidenciaram forte capacidade de adesão à células epiteliais, oito eram provenientes de amostras de sangue, bem como dos 14 isolados que demonstraram mediana a forte formação de biofilme, 11 foram obtidos dessa mesma amostra clínica. As figuras 1 e 2 ilustram a expressão dos fatores de virulência testados.

Tabela 2: Frequência do sexo, de adultos e crianças, dos tipos de amostra clínica e das espécies causadoras das infecções fúngicas em pacientes internados em unidades de terapia intensiva de um hospital público referência em cardiologia estado de Pernambuco/Brasil.

Casos de infecção fúngica		
Características	n	%
Sexo masculino/feminino	10/6	62,5/37,5
Adulto/criança	10/6	62,5/37,5
Tipo de infecção		
Candidemia	8	50
Infecção superficial	5	31,25
Infecção urinária	2	12,5
Candidemia e infecção urinária*	1	6,25
Amostra clínica		
Sangue	8	47,06
Escamas epidérmicas	5	29,41
Urina	3	17,65
Ponta de catéter	1	5,88
Agente da infecção		
<i>Candida albicans</i>	4	25
<i>C. tropicalis</i>	4	25
<i>C. parapsilosis</i>	2	12,5
<i>C. krusei</i>	2	12,5
<i>C. guilliermondii</i>	1	6,25
<i>C. albicans</i> e <i>C. parapsilosis</i> **	1	6,25
<i>Malassezia</i> sp.	2	12,5

*Paciente com candidemia e infecção urinária.

** Paciente com úlcera sacral infectada com *C. albicans* e *C. parapsilosis*.

Tabela 3: Virulência dos isolados agentes de infecção fúngica em pacientes internados em unidades de terapia intensiva de um hospital público referência em cardiologia do estado de Pernambuco/Brasil.

Caso	Substrato de origem	Isolado	Aderência	Biofilme
1	Urina	<i>Candida tropicalis</i>	f	1+
2	Urina	<i>C. tropicalis</i>	f	1+
3	Escamas epidérmicas (virilha)	<i>C. albicans</i>	f	1+
4	Escamas epidérmicas (virilha)	<i>C. albicans</i>	f	1+
5	Secreção de úlcera sacral	<i>C. albicans</i>	f	1+
		<i>C. parapsilosis</i>	f	3+
6	Sangue	<i>C. guilliermondii</i>	f	2+
7	Sangue	<i>C. parapsilosis</i>	F	3+
8	Sangue	<i>C. krusei</i>	F	2+
9	Sangue	<i>C. tropicalis</i>	F	3+
10	Sangue	1. <i>C. albicans</i>	f	2+
		2. <i>C. albicans</i>	f	2+
11	Sangue	1. <i>C. parapsilosis</i>	F	2+
		2. <i>C. parapsilosis</i>	F	2+
		3. <i>C. parapsilosis</i>	F	2+
12	Sangue	<i>C. tropicalis</i>	F	2+
13	Sangue	<i>C. albicans</i>	F	2+
14	Urina	<i>C. krusei</i>	F	2+
	Sangue	<i>C. krusei</i>	F	2+

F = forte aderência à células epiteliais bucais; f = fraca aderência.

1+ fraca formação de biofilme; 2+ formação de biofilme mediana; 3+ formação de biofilme forte.

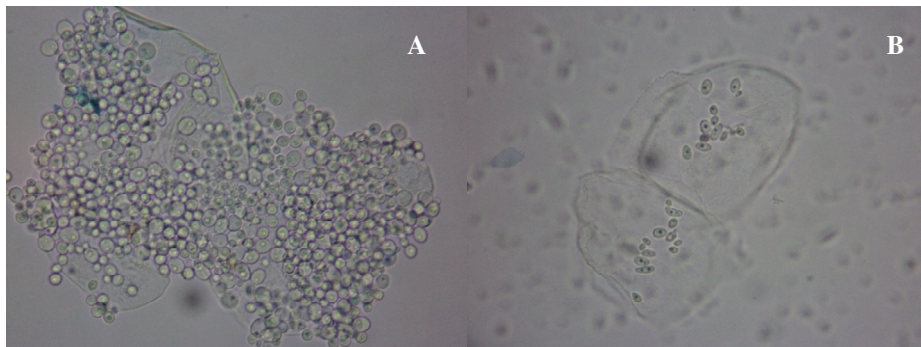


Figura 1: Aderência de leveduras agentes de infecção em pacientes internados em unidades de terapia intensiva de hospital público referência em cardiologia do estado de Pernambuco/Brasil. A- *Candida parapsilosis*; B – *C. albicans*.

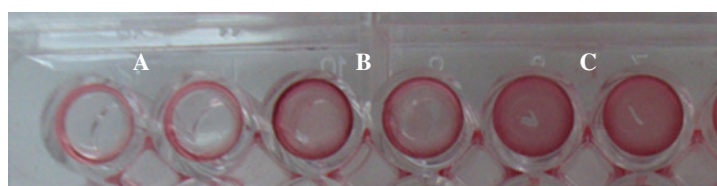


Figura 2: Formação biofilme de leveduras agentes de infecção em pacientes internados em unidades de terapia intensiva de hospital público referência em cardiologia do estado de Pernambuco/Brasil. A- *Candida albicans*; B – *C. krusei*; C – *C. parapsilosis*.

DISCUSSÃO

Nos estudo, a amostra clínica mais frequentemente avaliada foi sangue, o que demonstra que o foco da equipe médica assistente está nas infecções invasivas, devido a disseminação hematogênica destas infecções em pacientes de UTIc.

A incidência de 22,85% de infecção fúngica nas UTIs analisadas foi superior em relação a outros estudos. Em se tratando de pacientes cardiopatas, Boaz *et al.* (2006) verificaram que 32,8% dos pacientes submetidos a transplante cardíaco, em instituto de cardiologia o Rio Grande do Sul, apresentaram infecção (da ferida cirúrgica, pulmonar, no trato urinário ou acessos vasculares), sendo que incidência de infecções fúngicas foi de 5,6%. Pasero *et al.* (2010) verificaram que do total de pacientes admitidos numa UTIc de hospital universitário da Espanha, 1,3% desenvolveram candidemia. A incidência de infecção fúngica verificada em nosso estudo também foi superior em relação à incidências em UTI não cardiológica relatadas na literatura. Oliveira *et al.* (2010) isolaram *Candida* como agente causador de 18,5% das infecções em UTI de hospital universitário de Minas Gerais. Zaragoza & Péman (2008) citam *Candida* como responsável por cerca de 10% das infecções em UTI.

A detecção de uma maior taxa de infecção fúngica verificada no presente trabalho pode ser atribuída ao fato de que na maior parte dos estudos publicados, todos os pacientes admitidos na UTI são examinados para diagnóstico de infecção fúngica, realizando-se uma avaliação da microbiota fúngica nestes indivíduos, enquanto que, nesta pesquisa, a proposta foi avaliar os casos de suspeita clínica da infecção, afim de racionalizar custos e, principalmente, fazer uma distinção mais acurada entre colonização e doença fúngica.

Candidemia foi o tipo de infecção fúngica mais frequentemente diagnosticado, em 11,43% do total de pacientes avaliados. Pasero *et al.* (2010) verificaram a incidência de 1,3% de candidemia em UTIc. Colombo *et al.* (2007) encontraram incidência de 15% de infecção hematogênica em hospitais terciários de São Paulo e *Candida* foi o agente etiológico detectado em 4% dos casos. Motta *et al.* (2010) verificaram taxa de 3,5% de candidemia em hospital terciário paulistano.

Concordando com diversos relatos da literatura, *Candida* foi o gênero mais isolado. Colombo e Guimarães (2003) e Álvares *et al.* (2007) postulam que estas leveduras, em particular *C. albicans*, possuem caráter oportunista e estão muito bem adaptadas ao corpo

Trabalho a ser submetido como Silveira, A.C.R., Silva, G.M., Monteiro Júnior, J.G. de M., Vilela, A. C., Mello, L. R. B., Neves. R.P. 2013. INFECÇÕES FÚNGICAS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA CARDIOLÓGICA E CARACTERIZAÇÃO DOS FATORES DE VIRULÊNCIA DE *Candida*. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*.

humano. Entretanto, a quebra do equilíbrio na relação levedura/hospedeiro, pode resultar em doença. Segundo Fagundes júnior *et al.* (2008), esse desequilíbrio nos indivíduos internados em UTIc é provocado por exposição a vários fatores de riscos como permanência hospitalar, idade avançada, cirurgias prolongadas, uso de catéteres, marcapassos, prótese valvares.

A prevalência de espécies de *Candida* não *albicans* observada em nosso estudo concorda com a literatura. Colombo e Guimarães (2003) e Paula *et al.* (2007) afirmam que, após 1990, houve um aumento na incidência de espécies não *albicans* em relação à *C. albicans* nas infecções hematogênicas. Segundo Caparrós e Cabrera (2002), Fica (2004) e Rivas e Cardona-Castro (2009), esse fato se deve, em princípio, à pressão seletiva exercida pelo uso profilático de fluconazol em pacientes com risco elevado de desenvolver infecções fúngicas invasivas, dentre outros fatores ainda não totalmente esclarecidos. Foi observada em nosso estudo, como prática rotineira nas UTIs avaliadas, a utilização de antifúngicos azólicos profilática e empiricamente. Eggimann *et al.* (2011) condenam essa prática e defendem o emprego profilático de antifúngicos somente após realizada uma avaliação da colonização por *Candida* e dos fatores de risco presentes em cada caso.

A maior parte dos isolados fúngicos obtidos expressaram forte aderência à células epiteliais, e capacidade de formação de biofilme mediana, o que sugere maior virulência dos isolados de *Candida* agentes de infecções nas UTIs estudadas. Salienta-se que os isolados provenientes de sangue foram os que mais evidenciaram os fatores de virulência, quando comparados aos isolados de amostras não invasivas. Esse achado concorda com o estudo de Tamura *et al.* (2007), que relataram maior aderência e hidrofobicidade de isolados de *Candida* obtidos de catéteres venosos em comparação com isolados e de mãos de funcionários, em uma instituição hospitalar, bem como com pesquisa de Kuhn *et al.* (2002), que verificaram isolados invasivos de *Candida* exibirem maior formação de biofilme *in vitro* que isolados não invasivos.

C. parapsilosis destacou-se como a espécie que evidenciou alta capacidade de aderência e formação de biofilme. Tamura *et al.* (2007) relacionam *C. parapsilosis* a maior aderência à células epiteliais, enquanto que Colombo e Guimarães (2003) afirmam que *C. parapsilosis* possui grande capacidade de produzir biofilme.

CONCLUSÕES

Infecções fúngicas constituem causa importante de morbidade e mortalidade de pacientes internados em UTIc. Leveduras do gênero *Candida* prevalecem como os principais agentes etiológicos dessas infecções, destacando-se a candidemia como manifestação clínica mais frequentemente apresentada pelo grupo de pacientes estudado. *C. albicans* é a principal espécie agente de micoses nesse ambiente hospitalar, embora as espécies não *albicans* predominem na causa das infecções. Os isolados provenientes dos pacientes cardiopatas internados em UTIc são mais virulentos, considerando a alta capacidade aderência e intermediária a forte habilidade de formação de biofilme verificadas na maior parte desses patógenos. Mais estudos sobre infecções fúngicas em pacientes cardiopatas e virulência dos agentes etiológicos são necessários, afim de guiar o manejo clínico desses indivíduos de forma mais eficaz, prevenindo e evitando o agravamento dessas infecções.

4. USO DE CATÉTER COMO FATOR DE RISCO PARA CANDIDEMIA E ENDOCARDITE EM PACIENTE PEDIÁTRICO COM DOENÇA CARDÍACA CONGÊNITA

**Silveira, A.C.R.¹, Silva, G.M.¹, Macêdo, D. P. C.¹, Monteiro Júnior, J.G. de M.²,
Vilela, A. C.², Macêdo, G. C. S.³, Neves. R.P.¹**

¹UFPE - Universidade Federal de Pernambuco, ²PROCAPE - Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco, ³Lacen/PE - Laboratório Central de Pernambuco
Endereço eletrônico para correspondência: cris_silveira4@yahoo.com.br

RESUMO

A incidência de candidemia tem aumentado nos últimos anos, especialmente em pacientes imunocomprometidos. Crianças portadoras de doenças cardíacas congênitas (DCC) e internadas em unidades de terapia intensiva (UTI) constituem um grupo vulnerável, devido, principalmente, ao uso de catéter venoso. A infecção hematogênica por *Candida* está associada a altas taxas de morbidade e mortalidade e pode resultar em endocardite infecciosa. Apresentamos um caso de candidemia e endocardite infecciosa por *Candida albicans* em paciente pediátrico portador de cardiopatia congênita. Tratamento prévio com antifúngicos, remoção de catéter e monitorização laboratorial são consideradas medidas essenciais para o manejo mais adequado da candidemia em crianças com DCC.

Palavras-chave: Candidemia, endocardite infecciosa, cardiopatia congênita, catéter venoso.

ABSTRACT

The incidence of candidemia has increased in recent years, especially in immunocompromised patients. Children with congenital heart disease (CHD) and hospitalized in intensive care units (ICU) are a vulnerable group, mainly due to the use of venous catheter. Hematogenous *Candida* infection is associated with high morbidity and mortality and may result in infective endocarditis. We present a case of candidemia and infective endocarditis by *Candida albicans* in a pediatric patient with CHD. Prior treatment with antifungal, catheter removal and laboratory monitoring are considered essential to the most appropriate management of candidemia in children with CHD.

Key-words: Candidemia, infective endocarditis, congenital heart disease, venous catheter.

INTRODUÇÃO

Infecções fúngicas invasivas têm representado um desafio recorrente à assistência médica nas últimas décadas, estando associadas a altas taxas de morbidade e mortalidade (Martin *et al.*, 2003; Maciel e Candido, 2010).

Indivíduos imunocomprometidos são os mais susceptíveis a desenvolverem estas infecções, que contribuem para um prognóstico desfavorável. Outros fatores de risco para infecções fúngicas invasivas são o uso de corticoesteróides, antibióticos de amplo espectro, procedimentos e dispositivos médicos invasivos (cirurgias, catéteres, sondas, próteses), ventilação mecânica e nutrição parenteral (Colombo e Guimarães, 2003; Giolo e Svidzinski, 2010; Hiller *et al.*, 2011).

As leveduras do gênero *Candida* são os micro-organismos mais comumente implicados na gênese das infecções fúngicas invasivas, especialmente em pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI) (Chang *et al.*, 2008; França *et al.*, 2008).

Várias espécies de *Candida* fazem parte da microbiota do organismo humano e podem ser encontradas nas mucosas, no sistema digestório e genitourinário, na pele e unhas. *Candida albicans*, em particular, é patógeno oportunista frequentemente isolado das superfícies epidérmicas e mucosas de indivíduos sadios, sendo necessário um desequilíbrio na relação levedura-hospedeiro provocado por quebra das barreiras anatômicas ou imunossupressão para a conversão da levedura de constituinte da microbiota para agente de infecção (Hota, 2004; Paula *et al.*, 2007; Bedout e Gomez, 2010; Maciel e Candido, 2010).

Neste contexto, o espectro de doenças invasivas causadas por *Candida* abrange desde manifestações localizadas até quadros disseminados. A candidemia, infecção na corrente sanguínea causada por *Candida*, é considerada evento crítico e que requer intervenção imediata, pois está associada a uma taxa de mortalidade em torno de 40% a 60%. Sua ocorrência tem aumentado em pacientes hospitalizados, principalmente nos que utilizam dispositivos médicos como catéteres e nos submetidos à terapia antifúngica profilaticamente. É uma infecção de difícil diagnóstico, cujos agentes etiológicos geralmente são sensíveis às drogas antifúngicas de uso sistêmico, embora haja relatos de casos de resistência adquirida a azólicos (Yang *et al.*, 2003; Moretti, 2007; Mímica *et al.*, 2009; Giolo e Svidzinski, 2010; Motta *et al.*, 2010).

Más formações cardíacas congênitas são condições de ocorrência rara e de diversas configurações. *Cor triatriatum* possui taxa de incidência entre 0,1 a 0,4% do total de anormalidades cardíacas congênitas. É caracterizada pela presença de uma membrana fibromuscular, geralmente no átrio esquerdo, que o divide em duas câmaras, uma posterior-superior que recebe o sangue das veias pulmonares e uma anterior-inferior que se comunica com ventrículo esquerdo por meio da valva mitral (Bassareo *et al.*, 2010; Kokotsakis *et al.*, 2011).

Estenose pulmonar é um defeito congênito, que ocorre devido ao desenvolvimento anormal do coração fetal durante as primeiras oito semanas de gravidez. Nessa doença, problemas na válvula pulmonar dificultam a abertura dos folhetos valvares para permitir o fluxo sanguíneo do ventrículo direito para a artéria pulmonar. Em crianças, essa má formação da válvula pulmonar pode incluir: uma válvula que tem folhetos que são parcialmente fundidos numa válvula que tem folhetos de espessura que não abrem todo o caminho; ou a área acima ou abaixo da válvula pulmonar é reduzida (Litwin, 2007).

Dados escassos estão disponíveis sobre a ocorrência de candidemia em pacientes pediátricos portadores de defeitos cardíacos congênitos, embora a própria doença cardíaca seja considerada um fator de risco para a aquisição deste processo infeccioso (Stamos e Rowley, 1995; San Miguel *et al.*, 2006).

Apresentamos um caso de candidemia associada à endocardite infecciosa por *C. Albicans* em paciente portador de cardiopatia congênita.

RELATO DO CASO

Paciente de 11 meses de idade, do sexo masculino, com diagnóstico de cardiopatia congênita (*cor triatriatum*, estenose pulmonar) aos dois dias de vida, apresentando infecções recorrentes das vias aéreas superiores e dificuldade de ganho de peso. Aos sete meses de idade, em consulta clínica devido à queixa de dispnéia e febre, foi encaminhado a hospital público de referência em cardiologia no estado de Pernambuco, onde foi internado na UTI cardiológica (UTIC).

Para a investigação microbiológica no Laboratório de Micologia Médica da Universidade Federal de Pernambuco, foram realizadas coletas de sangue em tubos contendo anticoagulante EDTA para realização de microscopia direta e em frascos

Trabalho submetido para publicação como Silveira, A.C.R., Silva, G.M., Macêdo, D. P. C., Monteiro Júnior, J.G. de M., Vilela, A. C., Macêdo, G. C. S., Neves. R.P. 2013. CATHETER USE AS THE RISK FACTOR FOR CANDIDEMIA AND ENDOCARDITIS IN A CONGENITAL HEART DISEASE PEDIATRIC PATIENT. *Mycopathologia*

contendo meio *Brain Heart Infusion* (BHI) para proceder à cultura. Também foi coletada a ponta do catéter venoso central (CVC) em frasco esterilizado contendo soro fisiológico. Antecedendo as coletas, o projeto passou pela aprovação do comitê de ética do Complexo Hospitalar-Hospital Universitário Oswaldo Cruz/Universidade de Pernambuco/PROCAPE, CAAE: 0355.0.172.106-11, FR: 444280, N0 CEP: 031.

Foram confeccionadas lâminas com amostras de sangue a fresco para a realização do exame direto ao microscópio óptico e as amostras contidas nos frascos de hemocultura foram mantidas por 24 horas em meio BHI a 37°C. Posteriormente, foram realizados semeio do sangue e inoculação de fragmentos da ponta de CVC em meio Sabouraud-Dextrose-Ágar (Difco) para o isolamento, purificação e identificação das culturas. A identificação do agente etiológico foi realizada através da análise clássica de características morfológicas macroscópicas e microscópicas, fisiológicas (Kurtzman e Fell, 1998; Barnett *et al.*, 2000; De Hoog *et al.*, 2000; Lacaz *et al.*, 2002), do método cromogênico utilizando reagente CHROMagar® *Candida* BD, e pelo sistema automatizado Vitek 120 (bioMérieux).

Ao exame direto microscópico a fresco do sangue, foram visualizadas células de leveduras (Figura 1). Após crescimento e purificação das colônias provenientes das amostras de sangue e ponta de CVC, o diagnóstico laboratorial micológico foi conclusivo para infecção hematogênica por *C.albicans*.

Iniciou-se terapia com anfotericina B em esquema de 1 mg/Kg/dia, equivalente a 6 mg/dia. Procedeu-se a remoção do CVC e após resposta satisfatória ao tratamento, o paciente foi submetido a procedimentos cirúrgicos para correção de *cor triatriatum*, fechamento parcial de comunicação interatrial e ampliação de via de saída do ventrículo direito. Em exames de cultura de peça cirúrgica, foram isolados a bactéria *Enterococcus faecalis*, resistente à gentamicina, e *C. albicans*. A bactéria foi tratada com sulfametoxazol (80mg/Kg /dia) + trimetoprima (16 mg/Kg/dia) e foi continuada a administração de anfotericina B.

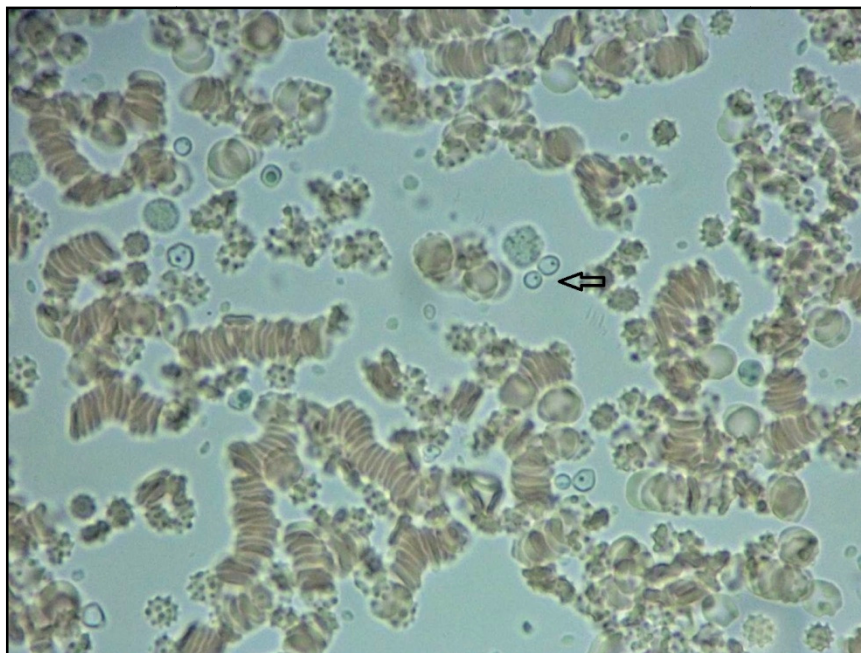


Figura 1: Células de levedura em amostra de sangue de paciente pediátrico cardiopata atendido em unidade de terapia intensiva de hospital referência em cardiologia do estado de Pernambuco/Brasil.

O paciente evoluiu apresentando eventualmente dispnéia, secreção respiratória fluida esbranquiçada e picos febris. O quadro clínico estabilizou-se, com ganho de peso e culturas de sangue e de secreção respiratória negativas para micro-organismos, o que propiciou a alta hospitalar.

DISCUSSÃO

De acordo com San Miguel *et al.* (2006), em estudo envolvendo 52 casos de crianças portadoras de doenças cardíacas congênicas, o típico paciente pediátrico com doença cardíaca crônica são crianças internadas em UTI pediátrica por tempo prolongado após cirurgia, em uso de catéter venoso central (CVC) e submetidas à antibioticoterapia. Tais características estão relacionadas à condição do paciente e aos fatores de risco para a infecção.

Trabalho submetido para publicação como Silveira, A.C.R., Silva, G.M., Macêdo, D. P. C., Monteiro Júnior, J.G. de M., Vilela, A. C., Macêdo, G. C. S., Neves. R.P. 2013. CATHETER USE AS THE RISK FACTOR FOR CANDIDEMIA AND ENDOCARDITIS IN A CONGENITAL HEART DISEASE PEDIATRIC PATIENT. *Mycopathologia*

A endocardite infecciosa por *Candida* é rara e pouco estudada, estando associada a uma taxa de mortalidade que pode atingir até 80% (Baddeley *et al.* 2008). Consiste em processo inflamatório danoso das superfícies endocárdicas provocado por agentes infecciosos, que, na maioria das vezes, ocorre em pessoas com anormalidades pré-existentes do sistema cardiovascular. A infecção frequentemente forma vegetações, que são estruturas compostas de plaquetas, fibrina e micro-organismos infecciosos (Donolan e Costerton, 2002; Pereira *et al.* 2003; Barbosa, 2004).

No caso relatado, fatores de risco como a pouca idade do paciente e permanência hospitalar, particularmente em UTI, tornaram o paciente susceptível a infecções fúngicas, como constatado também por Zilberberg e Shorr (2009) e Giolo e Svidzinski (2010). Salienta-se que o sistema imunológico ainda não é bem desenvolvido em crianças, o que torna estes indivíduos mais expostos ao risco de desenvolverem infecções. De acordo com Ferreira (2011), o recém-nascido (principalmente prematuro) e o lactente possuem imaturidade fisiológica do sistema imunológico.

Em relação à permanência hospitalar, o uso de procedimentos invasivos e tratamentos podem tanto tratar o indivíduo doente, quanto favorecer a colonização e posterior ação patógena de leveduras, especialmente do gênero *Candida*. O paciente em questão foi submetido à cirurgia prolongada e fazia uso de CVC, dispositivo amplamente implicado na gênese da candidemia e do qual se obteve o isolamento de *C.albicans*. Dentre os fatores de risco aos quais os pacientes internados em UTIs estão expostos, sem dúvidas o uso de CVC é um dos mais impactantes. Tacconelli *et al.* (1997) estimaram que de 2 a 12% dos CVC utilizados resultam em sepse. Análises da *National Nosocomial Infections Surveillance*, dos EUA, indicam que 87% das infecções na corrente sanguínea ocorrem em pacientes que usam este dispositivo, fato constatado neste relato de caso.

Eggimann *et al.* (2011) afirmam que 5 a 10% de todos os casos de infecções invasivas adquiridas em UTI correspondem a casos de candidíase invasiva e estima-se que uma grande parte dos pacientes de UTI tornam-se colonizados, sendo que de 5 a 30% desses desenvolvem uma infecção invasiva. Conforme Nasser *et al.* (1997), a endocardite pode incidir em 25% dos pacientes adultos com candidemia e prótese de válvula cardíaca.

Segundo Stradomska *et al.* (2010), o difícil diagnóstico da candidíase invasiva deve-se aos sintomas inespecíficos e à baixa sensibilidade dos exames laboratoriais para detectá-la.

Desta forma, torna-se crucial o monitoramento laboratorial de infecções fúngicas invasivas em UTI pediátrica.

O CVC foi provavelmente a principal fonte de infecção e relatos anteriores sugerem que um atraso na remoção do catéter pode provocar candidemia persistente e mortalidade aumentada (Costa *et al.*, 2000; Alonso-Valle *et al.*, 2003; Zaoutis *et al.*, 2004). Nossos dados apoiam a necessidade de remoção do CVC, mesmo quando a condição do paciente não parecer crítica.

CONCLUSÕES

Pacientes pediátricos portadores de doenças cardíacas congênitas internados em UTI são susceptíveis a desenvolver infecções fúngicas invasivas devido a exposição a fatores de risco como uso de catéter venoso central, permanência prolongada em UTI e imaturidade do sistema imunológico. Candidemia e endocardite por *Candida* constituem quadros graves, com decurso potencialmente fatal se a intervenção terapêutica não for imediata nesse grupo de pacientes. A constante monitorização laboratorial, bem como instituição de terapia antifúngica e remoção do cateter aos primeiros sinais de infecção são medidas eficazes para reduzir a morbidade e mortalidade na população analisada.

5. INFECÇÃO FÚNGICA EM ÚLCERA DE PRESSÃO EM PACIENTE DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA CARDIOLÓGICA

Silveira, A.C.R.¹, Silva, G.M.¹, Monteiro Júnior, J.G. de M.², Neves. R.P.¹

¹UFPE - Universidade Federal de Pernambuco, ²PROCAPE - Pronto Socorro

Cardiológico de Pernambuco

Endereço eletrônico para correspondência: cris_silveira4@yahoo.com.br

RESUMO

Infecções fúngicas hospitalares constituem um problema crescente, especialmente em se tratando de pacientes críticos sob cuidados intensivos. Diversos são os fatores predisponentes a estes quadros infecciosos, destacando-se a imunossupressão, permanência hospitalar, procedimentos médicos invasivos e antibioticoterapia. Pacientes acamados, sobretudo em unidades de terapia intensiva (UTIs), são susceptíveis ainda, a desenvolverem úlceras de pressão, devido à prolongada restrição de seus movimentos. Estas feridas complexas podem se tornar infectadas e as leveduras da microbiota da pele humana, como espécies de *Candida*, desempenham papel fundamental na patogenia e agravamento das lesões. O objetivo deste trabalho é relatar um caso de um paciente internado em UTI cardiológica acometido com úlcera de pressão sacral, da qual foram isoladas *Candida albicans* e *Candida parapsilosis*.

Palavras-chave: Úlceras de pressão, *Candida*, UTI cardiológica.

ABSTRACT

Fungal infections are a growing problem in hospitals, especially when dealing with critically ill patients in intensive care. There are several factors predisposing to these infections, especially immunosuppression, hospitalization, antibiotics and invasive medical procedures. Bedridden patients, mostly in intensive care units (ICUs), are subject also to develop pressure ulcers due to prolonged restriction of their movements. These complex wounds can become infected and yeast microbiota of human skin, such as *Candida* species, play a fundamental role in the pathogenesis and aggravation of ulcers. The objective of this study is to report the case of a patient hospitalized in a cardiac ICU affected by a sacral pressure ulcer which was isolated *Candida albicans* and *Candida parapsilosis*, with fatal outcome.

Key-words: Pressure Ulcers, *Candida*, cardiac ICU.

INTRODUÇÃO

As micoses vêm assumindo um papel de destaque no cenário das infecções hospitalares. Os fungos podem ser agentes desde infecções superficiais até invasivas e disseminadas. Em pacientes críticos, como os internados em unidades de terapia intensiva (UTI), estes quadros infecciosos, até mesmo as mais simples infecções superficiais, podem conduzir ao agravamento do estado geral, com prognóstico desfavorável (Zilberberg e Shorr, 2009; Oliveira *et al.*, 2010).

Pacientes sob cuidados intensivos estão sujeitos à diversas condições que favorecem o desenvolvimento de infecções fúngicas, dentre essas a imunossupressão, que pode ser devida à própria doença de base ou ao uso de corticoesteróides e/ou quimioterapia, uso de antibioticoterapia de amplo espectro, além de procedimentos e tratamentos invasivos. Associado a todos esses fatores de risco para infecção, o paciente internado em UTI apresenta instabilidade hemodinâmica, faz uso de drogas sedativas e analgésicas que afetam a mobilidade e geralmente tem seus movimentos restritos no leito hospitalar por longos períodos, o que pode provocar lesões, chamadas de úlceras de pressão ou escaras, nos pontos de contato da superfície corporal com o leito. Estabelece-se, então, mais uma condição favorável para o oportunismo fúngico (Colombo e Guimarães 2003; Colombo *et al.*, 2007; Moretti, 2007; Souza e Santos, 2007; Fernandes e Caliri, 2008; Gomes *et al.*, 2011).

As úlceras de pressão são definidas como áreas localizadas de isquemia e necrose tecidual, que se desenvolvem pela compressão prolongada dos tecidos moles entre proeminências ósseas e superfícies externas (Rocha, 2006; Gomes *et al.* 2010). A ocorrência das úlceras de pressão é elevada, principalmente em doentes hospitalizados. Os danos podem ser mínimos ou levar a uma destruição massiva de tecidos profundos, resultando em importante causa de morbidade e mortalidade, afetando a qualidade de vida do doente e da equipe de assistência médica (Livesley e Chow, 2002; Rocha, 2006). A prevalência de úlcera de pressão nos hospitais dos Estados Unidos varia de 3% a 14% e de 15% a 25% quando os pacientes se encontram em repouso absoluto (Soares *et al.*, 2011). Dados sobre incidência de úlcera de pressão em um hospital brasileiro revelam índices de 39,5 a 41% (Rogenski e Santos, 2005).

As úlceras de pressão, portanto, são passíveis de serem infectadas por fungos, especialmente por leveduras do gênero *Candida*, que fazem parte da microbiota do organismo humano e podem ser encontradas nas mucosas, no sistema digestório e genitourinário, na pele e unhas. A colonização da pele e das unhas é de caráter transitório e predominam as espécies *C. albicans*, *C. Guilliermondii* e *C. Parapsilosis* (Colombo e Guimarães, 2003; Bedout e Gomez, 2010). Estas leveduras são patógenos oportunistas freqüentemente isolados das superfícies epidérmicas e mucosas de indivíduos normais e por estarem bem adaptadas ao corpo humano, podem colonizá-lo, desde o nascimento, sem provocar sinais de doença. O delicado balanço entre o hospedeiro e o fungo comensal pode transformar-se em uma relação parasitária, com o desenvolvimento de infecções denominadas candidíases (Álvares *et al.* 2007).

O objetivo deste trabalho foi relatar um caso de um paciente internado em unidade de terapia intensiva cardiológica (UTIC) que desenvolveu úlcera de pressão infectada com *C. albicans* e *C. parapsilosis*.

RELATO DO CASO

Paciente de 71 anos de idade, do sexo masculino, com sintomatologia de dispnéia e edema, admitido na UTIC de um hospital público de referência em cardiologia no estado de Pernambuco, diagnosticado com insuficiência respiratória aguda por infecção respiratória, cardiopatia dilatada e insuficiência cardíaca descompensada. Portador de valvulopatia periférica, com história de amputação do pé esquerdo. Desenvolveu úlcera de pressão na região sacral (Figura 1) apresentando tecido necrosado e secreção purulenta esverdeada. O paciente evoluiu com febre, leucocitose com neutrofilia, edema na parede lateral do abdome, acúmulo de secreção traqueobrônquica purulenta.

Foi realizado, no Laboratório de Micologia Médica da Universidade Federal de Pernambuco, exame da secreção da úlcera sacral, coletada dos bordos da lesão com *swabs*. A coleta foi realizada com permissão do comitê de ética do Complexo Hospitalar-Hospital Universitário Oswaldo Cruz/Universidade de Pernambuco/PROCAPE, CAAE: 0355.0.172.106-11, FR: 444280, N^o CEP: 031. O material clínico obtido dos *swabs* foi

examinado à microscopia direta, clarificado com hidróxido de potássio (KOH a 20%) e semeado em duplicata em meio de cultura Sabouraud-Dextrose-Ágar à 25°C e 37°C, para o isolamento, purificação e identificação de culturas fúngicas.



Figura 1: Úlcera de pressão em região sacral infectada por espécie de *Candida albicans* e *C. tropicalis* em paciente internado em UTI cardiológica de hospital de referência do estado de Pernambuco/Brasil.

A identificação do agente etiológico foi realizada através da análise de características morfológicas macroscópicas e microscópicas e fisiológicas (Kurtzman e Fell, 1998; Barnett *et al.*, 2000; De Hoog *et al.*, 2000; Lacaz *et al.*, 2002), do método cromogênico utilizando reagente CHROMagar® *Candida* BD, e pelo sistema automatizado Vitek 120 (bioMérieux). Ao exame direto microscópico foram visualizadas células de leveduras, hifas e pseudo hifas, ilustrados na Figura 2. Após crescimento e purificação, obteve-se o isolamento de *C. albicans* e *C. parapsilosis*. Mesmo após o diagnóstico laboratorial da etiologia fúngica da infecção, não houve menção de instituição de terapia antifúngica no prontuário médico do paciente.



Figura 2: Exame direto microscópico da secreção coletada da úlcera de pressão de paciente internado em UTI cardiológica de hospital de referência do estado de Pernambuco/Brasil, evidenciando hifas fúngicas.

O paciente apresentou ainda hemoculturas e culturas de secreção traqueal positivas para a bactéria *Serratia marcescens*, resistente a cefalotina e cefoxitina. Foi instituída terapia antibiótica com unasyn, vancomicina, targocid e meropenem, com resposta insatisfatória. Foi realizado o debridamento da úlcera sacral e logo após este procedimento o paciente apresentou sangramento importante na região da lesão com agravamento do quadro clínico e óbito.

DISCUSSÃO

O caso em questão retrata o espectro multifatorial dos riscos para o desenvolvimento de infecção hospitalar, em particular, da infecção fúngica. Couto *et al.* (2001) citam que doença crônica concomitante à imunossupressão estão dentre os fatores que podem influenciar o surgimento ou não de processo infeccioso em pacientes submetidos a transplante cardíaco. San Miguel *et al.* (2006) afirmam que a própria doença cardíaca predispõe à aquisição de infecção hematogênica por *Candida*.

A permanência hospitalar, principalmente em setor crítico como é a UTI, configura fator de risco à infecção fúngica. Pacientes nesses ambientes são submetidos a uma variedade de tratamentos e procedimentos invasivos, que facilitam a ocorrência dessas

infecções. Segundo Paula *et al.* (2007), cerca 8% dos pacientes internados em hospitais podem adquirir uma infecção fúngica. No Brasil, aproximadamente 5 a 15% dos pacientes hospitalizados e 25 a 35% dos pacientes admitidos em UTI adquirem infecção hospitalar, que, por sua vez, figura como a quarta causa de mortalidade. Os índices de infecção hospitalar nas UTIs tendem a ser maiores do que aqueles encontrados nos demais setores do hospital, o que pode ser atribuído à gravidade dos processos patológicos de base. Apesar do número de leitos de UTI representar, geralmente, cerca de 5 a 10% dos leitos de um hospital, estima-se que nesse setor ocorram aproximadamente 25% de todas as infecções hospitalares (Leise, Tognin e Bedendo, 2007; Abegg e Silva, 2011).

As úlceras de pressão, por sua vez, resultam num rompimento da barreira epidérmica natural, portanto favorecendo a proliferação e invasão tecidual de micro-organismos da microbiota da pele. No caso relatado, foram isoladas *C. albicans* e *C. parapsilosis*, duas leveduras reconhecidamente componentes da microbiota da pele (Colombo e Guimarães, 2003; Maluche e Santos, 2008; Bedout e Gomez, 2010). Giolo e Svidzinski (2010) afirmam que apesar destas leveduras serem consideradas comensais no organismo humano, podem se tornar patogênicas no evento de desequilíbrio da relação levedura/hospedeiro, como por exemplo o rompimento de barreiras anatômicas. Livesley e Chow (2002) afirmam que as úlceras de pressão são a segunda causa de bacteremia, seguindo apenas as infecções no trato urinário. O paciente apresentou bacteremia que pode ter sido originada pela úlcera infectada, embora seja difícil precisar a direção da via de contaminação pele-corrente sanguínea.

CONCLUSÕES

Pacientes hospitalizados, especialmente os internados em UTIs, são susceptíveis a desenvolver úlceras de pressão e os micro-organismos oportunistas *C. albicans* e *C. Tropicalis* podem infectar essas lesões, contribuindo com o agravamento do quadro clínico. A UTI constitui ambiente que reúne condições favoráveis à instalação e disseminação de infecções fúngicas, pela sua estrutura e funcionamento, bem como a presença de algum grau de imunossupressão, geralmente apresentado por pacientes internados neste setor nosocomial, potencializa o risco de acometimento por infecção fúngica oportunista. A monitorização clínica e laboratorial constante destes quadros clínicos, assim como a Trabalho a ser submetido para publicação como Silveira, A.C.R., Silva, G.M., Lima-Neto, R. G., Monteiro Júnior, J.G. de M., Neves. R.P. 2013. INFECÇÃO FÚNGICA EM ÚLCERA DE PRESSÃO EM PACIENTE DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA CARDIOLÓGICA. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*.

intervenção precoce com terapia antifúngica são fundamentais para a resolução satisfatória da infecção fúngica, evitando um prognóstico desfavorável.

6. CONSIDERAÇÕES GERAIS

- *Candida* foi o principal gênero causador de infecção fúngica nas unidades de terapia intensiva cardiológica estudadas.
- *Candida albicans* foi o fungo mais frequentemente encontrado como causador de infecção em pacientes das unidades de terapia intensiva cardiológica verificadas, seguido por *C. tropicalis*.
- A proporção de espécies não-*albicans* predomina sobre *C. albicans* como causadoras de infecção no grupo de pacientes estudado.
- Candidemia foi infecção fúngica invasiva mais frequente em pacientes internados nas unidades de terapia intensiva cardiológica analisadas.
- Isolados de *Candida* agentes de infecção em pacientes internados em unidade de terapia intensiva cardiológica, em sua maioria, apresentaram alta capacidade de aderência à células epiteliais bucais.
- Isolados de *Candida* agentes de infecção em pacientes internados em unidade de terapia cardiológica, em sua maioria, apresentaram intermediária a alta capacidade de formação de biofilme.
- Isolados invasivos de *Candida* agentes de infecção em pacientes internados em unidade de terapia cardiológica são mais aderentes e apresentam maior capacidade de formação de biofilme em relação aos isolados não invasivos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abegg, P. T. G. M., Silva, L. de L. da. 2011. Controle de infecção hospitalar em unidade de terapia intensiva: estudo retrospectivo. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde* 32(1): 47-58.
- Adal, K. A., Farr, B. M. 1996. Central venous catheter-related infections: a review. *Nutrition* 12(3):208-13
- Ajenjo, M. C. H., Aquevedo, A. S., Guzmán, A. M. D., Poggi, H. M., Calvo, M. A., Castillo, C. V., León, E. C., Andresen, M. H., Labarca, J. L. 2010. Perfil epidemiológico de las candidiasis invasoras en unidades de pacientes críticos em um hospital universitário. *Revista Chilena de Infectología* 28 (2): 118-122.
- Alonso-Valle H., Acha, O., Garcia-Palomo, J. D., Farinas-Alvarez, C., Fernandez-Mazarrasa, C., Farinas., M. C. 2003. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology and factors influencing mortality. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 22: 254-257
- Álvares, C., A., Svidzinski, T. I. E., Consolaro, M. E. L. 2007. Candidíase vulvovaginal: fatores predisponentes do hospedeiro e virulência das leveduras. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* 43(5): 319-327.
- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2004. *Manual de microbiologia clínica para o controle de infecção - Ministério da Saúde*. Módulo VII.
- Aquino, V. R., Verçosa, E. B., Falhauber, G., Lunardi, L. W., Silla, L., Pasqualotto, A. C. 2010. Distribution of filamentous fungi causing invasive fungal disease at the Haematological Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 14(3):277-280.
- Archibald, L.K., Gaynes, R. P. 1997. Hospital acquired infections in the United States: the importance of interhospital comparisons. *Nosocomial Infections*. 11(2):245-55.
- Baddley, J. W., Benjamin Jr., D. K., Patel, M., Miró, J., Athan, E., Barsic, B., Bouza, E. 2008. *Candida* Infective Endocarditis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 27(7): 519-529.
- Baillie G. S., Douglas L. J. 1999. Role of dimorphism in the development of *Candida albicans* biofilms. *Journal of Medical Microbiology* 48:671-79.
- Barbieri, D. S. V., Vicente, V. A., Fraiz, F. C., Lavoranti, O. J., Svidzinski, T. I. E. Pinheiro, R. L. 2007. Analysis of the *in vitro* adherence of *Streptococcus mutans* and *Candida albicans*. *Brazilian Journal of Microbiology* 38: 624-631.
- Barbosa, M. M. 2004. Endocardite Infecçiosa: Perfil Clínico em Evolução. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 83(3): 189-190.

- Barcelo, M. M., Montanaro, M. A., Muscarello, A. F., Guzman, E. P., Cordoba, R., Pretel, M. A. 2008. Endocarditis fúngica en válvula nativa en paciente inmunocompetente. *Revista de la Federación Argentina de Cardiología* 38: 35-37.
- Barnett, J.A., Paine, R.W., Yarrow, D. 2000. *Yeasts: Characteristics and Identification*. Cambridge, Cambridge University Press.
- Bassareo, P. P., Tumbarello, R., Mercurio, G. 2010. Cortriatriatum and lipomatous hypertrophy of the interatrial septum in the elderly: a case report. *Cardiovascular Ultrasound* 8 (4): 1-5.
- Beck-Sagué C., Jarvis W. R., National Nosocomial Infections Surveillance System. 1993. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. *Journal of Infectious Diseases* 167: 1247-1251.
- Bedout, C. de, Gómez, B. L. 2010. *Candida* y candidiasis invasora: un reto continuo para su diagnóstico temprano. *Revista Infectio* 14(S2): 159-171.
- Boaz, M. R., Bordignon, S., Nesralla, I. A. 2006. A importância de medidas preventivas na profilaxia de infecções em pacientes submetidos a transplante cardíaco nos primeiros 30 dias de pós-operatório. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery* 21(2): 188-193.
- Calderone, R. A., Fonzi, W. 2001 Virulence factors of *Candida albicans*. *Trends in Microbiology* 9(7): 327-31.
- Caparrós, A. C., Cabrera, A. M. M. 2002. Endocarditis por *Candida parapsilosis* tras antibiótica prolongada. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación* 49(4): 209-212.
- Carvalho, M., Guimarães, S. M., Mayer Júnior, J. R., Bordignon, G. P. F., Queiroz-Telles, F. 2001. Hospital associated funguria: analysis of risk factors, clinical presentation and outcome. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 5(6): 313-318.
- Chandra, J., Kuhn, D. M., Mukherje, P. K., Hoyer, L. L., McCormick, T., Ghannoum, M. A. 2001. Biofilm Formation by the Fungal Pathogen *Candida albicans*: Development, Architecture, and Drug Resistance. *Journal of Bacteriology* 183(18): 5385-5394.
- Chang, M. R., Correia, F. P., Costa, L. C., Xavier, P. C. N., Palhares, D. B., Taira, D. L., Paniago, A. M. M., Pontes, E. R. J. C., e Machado, V. E. 2008. *Candida* bloodstream infection: data from a teaching hospital in Mato Grosso do Sul, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 50(5): 265-268.
- Colombo, A. L., Guimarães, T. 2003. Epidemiologia das infecções hematogênicas por *Candida* spp. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 36(5):599-607.
- Colombo, A. L., Guimarães, T., Silva, L. R. B. F., Leila Paula de Almeida Monfardini, L. P. A., Cunha, A. K. B., Rady, P., Alves, T., Rosas, R. C. 2007. Prospective Observational Study of Candidemia in São Paulo, Brazil: Incidence Rate,

- Epidemiology, and Predictors of Mortality. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 28(5): 570-576.
- Costa, C. R., Passos, X. S., Souza, L. K. H., Lucena, P. A., Fernandes, O. F. L., Silva, M. R. R. 2010. Differences in exoenzyme production and adherence ability of *Candida* spp. Isolates from catheter, blood and oral cavity. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 52(3):139-143.
- Costa S.F., Marinho, I., Araujo, E. A. P., Manrique, A. E. I., Medeiros, E. A. S., Levin, A. S. 2000. Nosocomial fungaemia: a 2-year prospective study. *Journal of Hospital Infection* 45: 69–72.
- Couto, W. J.; Branco, J. N. R.; Almeida, D.; Carvalho, A. C.; Vick, R.; Teles, C. A.; Aguiar, L. F.; Buffolo, E. 2001. Transplante cardíaco e infecção. *Revista brasileira de cirurgia cardiovascular* 16(2): 141-51.
- Cruz, R., Piontelli, E. 2011. Enfermedad fúngica invasoras en pacientes de cinco hospitales de la Región de Valparaíso, Chile. *Revista Chilena de Infectología* 28 (2): 123-129.
- Cuenca-Estrella, M, Rodríguez-Tudela, J. L., Córdoba, S., Melhem, M. C., Szeszs, M. W., Castañeda, E., Martínez, G. e Gabastou, J-M. 2008. Red Regional de Laboratorios para la Vigilancia de las Infecciones Fúngicas Invasoras y Susceptibilidad a los Antifúngicos. *Revista Panamericana de Salud Pública* 23 (2): 129-134.
- David, C.M.N. 1998. Infecção em UTI. *Medicina* 31: 337-348.
- De Hoog, G.S., Guarro, J., Gene, J., Figueiras, M.J. 2000. *Atlas of Clinical Fungi*. 2nd edition. Utrecht/Reus, Centraal bureau voor Schimmelcultures/Universitat Rovira i Virgili.
- Donlan, R. M., Costerton, J. W. 2002. Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms. *Clinical Microbiology* 15(2): 167–193.
- Douglas, L.J. 2003. *Candida* biofilms and their role in infection. *Trends Microbiology* 11: 30-36.
- Eggimann, P., Bille, J., Marchetti, O. 2011. Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU. *Annals of Intensive Care* 1:37.
- Ellis, M. E., Al-Abdely, H., Sandridge, A., Greer, W., Ventura, W. 2001. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965–1995. *Clinical Infectious Diseases* 32:50-62.
- Emira, N., Mejdi, S., Dorra, K., Amina, B., Eulogio, V. 2011. Comparison of the adhesion ability of *Candida albicans* strains to biotic and abiotic surfaces. *African Journal of Biotechnology* 10(6): 977-985.
- Falcone, M., Barzaghi, N., Carosi, G., Grossi, P., Minoli, L., Ravasio, V., Rizzi, M., Suter, F., Utili, R., Viscoli, C., Venditti, M. 2009. *Candida* infective endocarditis: report of 15 cases from a prospective multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 88 (3):160-168.

- Fagundes Júnior, A. A. de P., Carvalho, R.T. de, Focaccia, R., Fernandez, J.G., Araújo, H.B.N. de, Strabelli, T.M.V., Kopel, L., Lage, S.G. 2008. Emergência de Infecção por *Trichosporon Asahii* em Pacientes Portadores de Insuficiência Cardíaca em Unidade de Terapia Intensiva Cardiológica- Relato de Caso e Revisão da Literatura. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* 20 (1): 106-109.
- Fernandes, L. M.; Caliri, M. H. L. 2008. Uso da Escala de Braden e de Glasgow para identificação do risco para úlceras de pressão em pacientes internados em centro de terapia intensiva. *Revista Latino-americana de Enfermagem* 16(6): 1-6.
- Ferreira, J. F. S. 2011. Imunodeficiências primárias na infância – quando o pediatra deve suspeitar e como deve se conduzir?. *Revista de Saúde da Criança e do Adolescente* 3 (1): 58-62.
- Fica, A. 2004. Tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas primera parte: fluconazol, itraconazol y voriconazol. *Revista Chilena de Infectología* 21 (1): 26-38.
- França, J. C. B., Ribeiro, C. E. R., Queiroz-Telles, F. 2008. Candidemia em um hospital terciário brasileiro: incidência, frequência das diferentes espécies, fatores de risco e suscetibilidade aos antifúngicos. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 41(1):23-28.
- Furlaneto-Maia L., Specian, A. F. L., Thorn D.S.W., Oliveira, M. T., Furlaneto, M. C. 2007. Estudo da incidência de amostras clínicas do gênero *Candida* isoladas de diversos sítios anatômicos. *Acta Scientiarum Health Science* 29 (1):33-37.
- Giamarellou, H. 2002. Nosocomial cardiac infections. *Journal of Hospital Infection* 50: 91–105.
- Giolo, M. P., Svidzinski, T. I. E. 2010. Fisiopatogenia, epidemiologia e diagnóstico laboratorial da candidemia. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* 46(3): 225-234.
- Goldberg, S. P., Baddley, J. W., Aaron, M. F., Pappas, P. G., Holman. W. L. 2000. Fungal infections in ventricular assist devices. *Asaio Journal* 46: 37–S40.
- Gomes, F. S. L.; Bastos, M. A. R.; Matozinhos, F. P.; Temponi, H. R.; Velásquez-Meléndez, G. 2011. Avaliação de risco para úlcera de pressão em pacientes críticos. *Revista da Escola de Enfermagem da USP* 45(2):313-18.
- Gutiérrez, E. M., Romano, J. F. H., García, L. R. C., Jiménez, R. L. B. 2008. Conducta terapéutica en un lactante con sepsis y endocarditis de etiología bacteriana y micótica. *Revista Mexicana de Pediatría* 75(3): 110-113.
- Guzmán, A. M. 2004. Importancia del laboratorio en el diagnóstico de las micosis invasoras. *Revista Chilena de Infectología* 21 (1): 39-47.

- Hawser S. P., Douglas L. J. 1994. Biofilm formation by *Candida* species on the surface of catheter materials in vitro. *Infection and Immunity* 62(3):915–21.
- Hawser S. P., Douglas L. J. 1995. Resistance of *Candida albicans* biofilms to antifungal agents in vitro. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 39(9):2128–31.
- Henriques, M., Fontinha, B., Azeredo, J., Oliveira, R. 2004. Differences in adhesion of biofilm formation among *Candida albicans* and *Candida dubliniensis*. Em: *International Conference – Biofilms 2004: Structure and activity of biofilms*. Las vegas, NV, USA. pp. 141-144.
- Hiller, E., Zavrela, M., Hauserb, N., Sohnb, K., Burger-Kentischerb, A., Lemuthb, K., Rupp, S. 2011. Adaptation, adhesion and invasion during interaction of *Candida albicans* with the host – Focus on the function of cell wall proteins. *International Journal of Medical Microbiology* 301: 384–389.
- Hinrichsen, S. L., Falcão, E., Vilella, T. A. S., Rêgo, L., Lira, C., Almeida, L., Martins, M., Araújo, C., Duarte, M.; Lopes, G. 2009. *Candida* isolates in tertiary hospitals in northeastern, Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology* 40:325-328.
- Hota, B. 2004. Contamination, disinfection, and cross-colonization: are hospital surfaces reservoirs for nosocomial infection?. *Clinical Infectious Diseases* 39:1182–1189.
- Inabo, H. I. 2006. The significance of *Candida* infections of medical Implants. *Scientific Research and Essay* 1(1): 008-010.
- Irie, M. M. T., Consolaro, M. E. L., Guedes, T. A., Donatti, L., Patussi, E. V., Svidzinski, T. I. E. 2006. Simplified Technique for Evaluating the Adherence of Yeasts to Human Vaginal Epithelial Cells. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 20:195–203.
- Kearns, M.J., Davies, P., Smith, H. 1983. Variability of the adherence of *Candida albicans* strains to human buccal epithelial cells: inconsistency of differences between strains related to virulence. *Sabouraudia* 21(2):93-98.
- Kennedy, M. J., Johnson's, A. M., Volz, P. A., Neely, A. N., Yancey, R. 1992. Virulence and adhesive properties of serotypes A and B of *Candida albicans* isolated from paediatric burn patients. *Journal Medicinal Microbiology* 36: 428-436.
- Kimura, L. H., Pearsall, N. N. 1978. Adherence of *Candida albicans* to Human Buccal Epithelial Cells. *Infection and Immunity* 21 (1): 64-68.
- Kimura, M., Koizumi, M. S., Martins, L. M. M. 1997. Caracterização das unidades de terapia intensiva do município de São Paulo. *Revista da Escola de Enfermagem da USP* 31(2): 304-315.
- Kojic, E. M., Darouiche, R. O. 2004. *Candida* Infections of Medical Devices. *Clinical Microbiology Reviews* 17(2): 255–267.

- Kokotsakis, J., Vania Anagnostakou, V., Almpanis, G., Paralikas, I., Nenekidis, I., Kratimenos, T., Prapa, E., Tragotsalou, N., Lioulis, A., Mazarakis, A. 2011. Cortriatriatum presenting as heart failure with reduced ejection fraction: a case report. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 83(6): 1-4.
- Kremery, V., Barnes, A. J. 2002. Non-*albicans* *Candida* spp. Causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *Journal of Hospital Infection* 50:243– 260.
- Kuhn, D.M., Chandra, J., Mukherjee, P.K., Ghannoum, M.A. 2002. Comparison of biofilms formed by *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* on bioprosthetic surfaces. *Infection and Immunity* 70: 878-888.
- Kurtzman, C.P., Fell, J.W. 1998. *The yeasts, A Taxonomic Study*. Amsterdam, Elsevier Science.
- Lacaz, C.S. P., E., Martins, J.E.C., Heins-Vaccari, E.M., Mello, N.T. 2002. *Tratado de Micologia Médica*. 9th edition. São Paulo, Sarvier.
- Leiser J. J., Tognim M. C. B., Bedendo J. 2007. Infecções hospitalares em um centro de terapia intensiva de um hospital de ensino no norte do Paraná. *Revista Ciência, Cuidado e Saúde* 6(2):181-186.
- Lima-Neto, R. G., Eduardo I. C. Beltrão, E. I. C., Oliveira, P. C., Neves, R. P. 2009. Adherence of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* to epithelial cells correlates with fungal cell surface carbohydrates. *Mycoses* 54(1):23-29.
- Litwin, S. B. 2007. Pulmonary Stenosis. Em: *Color Atlas of Congenital Heart Surgery*. Hardcover, Springer, pp. 129-134. Disponível em: <http://www.springer.com/978-0-387-35415-6> Acesso em: 14 de novembro de 2012.
- Livesley, N. J.; Chow, A. W. 2002. Infected Pressure Ulcers in Elderly Individuals. *Clinical Infectious Diseases* 35:1390–6
- Machado, A. G., Komiyama, E. Y., Santos, S. S. F., Jorge, A. O. C. J., Brighenti, F. L. Koga-Ito, C. Y. 2010. In vitro adherence of *Candida albicans* isolated from patients with chronic periodontitis. *Journal of Applied Oral Science* 384-387.
- Maciel, C. do C.S., Cândido, H. R. L. F. 2010. Infecção Hospitalar: Principais Agentes e Drogas Administradas. *Veredas Favip - Revista Eletrônica de Ciências* 3 (1): 33-42. Disponível em: <http://veredas.favip.edu.br/index.php/veredas1/article/viewPDFInterstitial/112/118>. Acesso em: 9 de setembro de 2012.
- Maluche, M. E.; Santos, J. I. 2008. *Candida* sp. e infecções hospitalares: aspectos epidemiológicos e laboratoriais. *Revista Brasileira de Análises Clínicas* 40(1): 65-67.

- Martin, G. S., Mannino, D. M., Stephanie Eaton, S., Moss, M. 2003. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *The New England Journal of Medicine* 348:1546-1554.
- Medrano, D. J. A., Brilhante, R. S. N., Cordeiro, R. A., Rocha, M. F. G., Rabenhorst, S. H. B., Sidrim, J. J. C. 2006. Candidemia em um hospital brasileiro: a importância de *Candida parapsilosis*. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 48(1):17-20.
- Mímica, L. M. J., Ueda, S. M. Y., Martino, M. D. V., Navarini, A., Martini, I. J. 2009. Diagnóstico de infecção por *Candida*: avaliação de testes de identificação de espécies e caracterização do perfil de suscetibilidade. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* 45(1): 17-23.
- Mondelli, A. L., Niéro-Melo, L., Bagagli, E., Camargo, C. H., Bruder-Nascimento, A., Sugizaki, M. F., Carneiro M.V., Villas Boas P. J. F. 2012. Candidemia in a Brazilian tertiary hospital: microbiological and clinical features over a six-year period. *The Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases* 18 (2): 244-252.
- Monteiro, D. U., Brum, T. F., Noal, C. B., Righi, R. A., Santos, E. R., Oliveira, L. T. O. Rue, M. L. L. 2011. Prevalência de *Candida* e *Cryptococcus* em hemoculturas oriundas de pacientes do Hospital Universitário de Santa Maria, RS (HUSM) no ano de 2006. *Revista Saúde (Santa Maria)* 37(2): 81-88.
- Moretti, M. L. 2007. Editorial - A importância crescente das infecções fúngicas. *Revista Panamericana de Infectologia* 9(2): 8-9.
- Motta, A. L., Almeida, G. M. D., Almeida, J. N., Burattini, F. R. 2010. Candidemia epidemiology and susceptibility profile in the largest Brazilian teaching hospital complex. *Brazilian Journal of Infectious Disease* 14(5): 441-448.
- Myers, T. J., Khan, T., Frazier, O. H. 2000. Infectious complications associated with ventricular assist systems. *Asaio Journal* 46:28-S36.
- Nagajara, P. A., Mathew, T., Shetty, D. P. 2005. *Candida tropicalis* causing prosthetic valve endocarditis. *Indian Journal of Medical Microbiology* 23(2): 139-140.
- Nasser, R. M., Melgar, G. R., Longworth, D. L., Gordon, S. M. 1997. Incidence and risk of developing fungal prosthetic valve endocarditis after nosocomial candidemia. *American Journal of Medicine* 103:25-32.
- Oliveira, A. C., Kovner, C. T., Silva, R. S. 2010. Infecção hospitalar em unidade de tratamento intensivo de um hospital universitário brasileiro. *Revista Latino-americana de Enfermagem* 18(2): 97-104.
- Oliveira, R. de, Maruyama, S. A. T. 2008. Controle de infecção hospitalar: histórico e o papel do estado. *Revista Eletrônica de Enfermagem* 10(3):775-83. Disponível em: <<http://www.fen.ufg.br/revista/v10/n3/v10n3a23.htm>>. Acesso em: 15 de novembro de 2012.

- Oliveira, R. D. R., Maffei, C. M. L., Martinez, R. 2001. Infecção urinária hospitalar por leveduras do gênero *Candida*. *Revista da Associação Médica Brasileira* 47(3): 231-5.
- Ozkan, S., Kaynak, F., Kalkanci, A., Abbasoglu, U., Kustimur, S. Slime production and proteinase activity of *Candida* species isolated from blood samples and the comparison of these activities with minimum inhibitory concentration values of antifungal agents. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 100(3): 319-324.
- O'Toole, G.A., Kaplan, H.B., Kolter, R. 2000. Biofilm formation as microbial development. *Annual Review of Microbiology* 54: 49-79.
- Pasero, D., De Rosa, F. G., Rana, N. K., Fossati, L., Davi, A., Rinaldi, M., Di Perri, G., Ranieri, V. M. 2010. Candidemia after cardiac surgery in the intensive care unit: an observational study. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 12: 374-378.
- Paula, C. R., Montelli, A. C., Ruiz, L. S., Batista, G. C. M., Matsumoto, F. E., Volpearnone, M., Viani, P. R. C., Khouri, S., Gontijo, V., Krebs, V. L. 2007. Infecção hospitalar fúngica: experiência em hospitais públicos de São Paulo. *Revista Prática Hospitalar* 52: 63-56.
- Pereira, C. A. Z., Rocio, S. C. G. P., Ceolin, M. F. R. Lima, A. P. N. B., Borlot, F., Pereira, R. S. T., Silva, S. F. M. 2003. Achados clínico-laboratoriais de uma série de casos com endocardite infecciosa. *Jornal de Pediatria* 79(5): 423-428.
- Pfaller M. A., Messer S.A., Hollis R.J. 1995. Variations in DNA subtype, antifungal susceptibility, and slime production among clinical isolates of *Candida parapsilosis*. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 21: 9-14.
- Pires, M. F. C.; Corrêa, B.; Gambale, W.; Paula, C. R. 2001. Experimental model of *Candida albicans* (serotypes A e B) adherence in vitro. *Brazilian Journal of Microbiology* 32:163-169.
- Raad, I., Hanna, H., Boktour, M., Girgawy, E., Danawi, H., Mardani, M., Kontoyiannis, D., Darouiche, R., Hachem, R., Bodey, G. P. Management of central venous catheters in patients with cancer and candidemia. *Clinical Infectious Diseases* 38: 1119–1127.
- Ramage, G., Vande-Walle, K., Wickes, B.L., Lopez-Ribot, J.L. 2001. Biofilm formation by *Candida dubliniensis*. *Journal of Clinical Microbiology* 39: 3234-3240.
- Ramos, A. de O., Medeiros, A.R.C., Paulista, P.P., Abboud, C.S., Meneghelo, Z.M. 2003. *Aspergillus* infection in the ascending aorta of a patient with aortic and mitral valve prostheses. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 81 (4): 419-420.
- Ratton, J. L. de A. 1997. Centro de tratamento intensivo – critérios de admissão e alta. Em: Ratton, J. L. de A. (ed.) *Medicina Intensiva*. São Paulo, Ateneu, pp. 1-2.

- Rivas, A. M., Cardona-Castro, N. 2009. Antimicóticos de uso sistêmico: ¿Con que opciones terapéuticas contamos?. *Revista CES MEDICINA* 23(1): 61-76.
- Rocha, J. A.; Miranda, M. J.; Andrade, M. J. 2006. Abordagem terapêutica da úlceras de pressão – Intervenções baseadas na evidência. *Acta médica portuguesa* 19: 29-38.
- Rogenski, N. M. B.; Santos, V. L. C. G. 2005. Estudo sobre a incidência de úlceras por pressão em um hospital universitário. *Revista Latino-americana de Enfermagem* 13(4):474-80.
- Rörig, K. C. O., Colacite1, J., Abegg, M. A. 2009. Produção de fatores de virulência in vitro por espécies patogênicas do gênero *Candida*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 42(2): 225-227.
- San Miguel, L.G., Cobo J., Otheo E., Martos I., Muriel A., Fortún J., Moreno S. 2006. Candidemia in pediatric patients with congenital heart disease. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 55(3): 203-7.
- Santos, S. N., Rodrigues, Santos, L. S. R. L., Rossi, A. S. U., Lélis, J. A., Vasconcellos, S. C. 2011. Intervenção psicológica numa Unidade de Terapia Intensiva de Cardiologia. *Revista da Sociedade Brasileira de Psicologia Hospitalar* 14(2): 50-62.
- Schelenz, S. 2008. Management of candidiasis in the intensive care unit. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 61: 31-34.
- Senet, j. M. 1998. *Candida* adherence phenomena, from commensalism to pathogenicity. *International Microbiology* 1: 117–122.
- Sherertz, R.J. (2000) Pathogenesis of vascular catheter infection. Em: Waldvogel, F.A., Bisno, A.L. (ed) *Infections Associated with Indwelling Medical Devices*. ASM Press, pp. 111–125.
- Soares, D. A. S.; Vendramin, F. S.; Pereira, L. M. D.; Proença, P. K.; Marques, M. M. 2011. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica* 26(4): 578-81.
- Sobel, J. D., Myers, P. G., Kaye, D., Levison, M. E. 1981. Adherence of *Candida albicans* to Human Vaginal and Buccal Epithelial Cells. *The Journal of Infectious Diseases* 143: 76-82.
- Souza, D. M. S. T.; Santos, V. L. C. G. 2007. Fatores de risco para o desenvolvimento de úlceras por pressão em idosos institucionalizados. *Revista Latino-americana de Enfermagem* 15(5): 1-8.
- Stamos, J. K., Rowley, A. H. 1995. Candidemia in a pediatric population. *Clinical Infectious Diseases* 20(3): 571-575.
- Stradomska, T. J., Sobielarska, D., Mielniczuk, Z., Jagiełłowicz, D., Syczewska, M., Dzierzanowska, D. 2010. Determination of urinary D-/L-arabinitol ratios as a biomarker

- for invasive candidiasis in children with cardiac diseases. *Journal of Medical Microbiology* 59: 1490–1496.
- Tacconelli, E. M., Tumbarello, M., Pittiruti, F., Leone, M. B., Lucia, R., Cauda, L. Ortona. 1997. Central venous catheter-related sepsis in a cohort of 366 hospitalised patients. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 16:203–209.
- Talarmin, J. P., Boutoille D., Tattevin P., Dargère S., Weinbreck P., Ansart S., Chennebault J. M., Hutin P., Léautez-Nainville S., Gay-Andrieu F., Raffi F. 2009. Epidemiology of candidemia: a one-year prospective observational study in the west of France. *Médecine et Maladies Infectieuses* (39) :877-85.
- Tamura, N.K., Negri, M. F. N., Bonassoli1, L. A., Svidzinski, T. I. E. 2007. Fatores de virulência de *Candidaspp* isoladas de catéteres venosos e mãos de servidores hospitalares. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 40 (1): 91-93.
- Villela, G., Bacila, M., Tastaldi, H. 1973. *Técnicas e Experimentos de Bioquímica*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.
- Yang, Y-L. 2003. Virulence factors of *Candida* species. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 36: 223-228.
- Zaoutis, T. E., Greves, H. M., Lautenbach, E., Bilker, W. B., Coffin, S. E. Risk factors for disseminated candidiasis in children with candidemia. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 23: 635–641.
- Zaragoza, R. e Pemán, P. 2008. The Diagnostic and Therapeutic Approach to Fungal Infections in Critical Care Settings. *Advances in Sepsis* 6 (3): 90-98.
- Zilberberg, M. D. e Shorr, A. F. 2009. Fungal Infections in the ICU. *Infectious Disease Clinics of North America Journal* v. 23, p. 625–642.

ANEXO

Autorização do comitê de ética em pesquisa humana do Complexo Hospitalar - Hospital Universitário Oswaldo Cruz/Universidade de Pernambuco/PROCAPE.



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS
COMPLEXO HOSPITALAR HUOC/PROCAPE

APROVAÇÃO

CAAE:0355.0.172.106-11 FR444280 N° CEP: 031 Reunião: 03.08.2011

Nome da Pesquisa: Infecções Fúngicas em Unidades de Terapia Cardiológica e Caracterização dos Agentes Etiológicos quanto a Capacidade de Aderência e Formação de Biofilme

Pesquisador Principal: Rejane Pereira Neves

Local da Pesquisa UFPE

Setor da Pesquisa: Depto. De Micologia/CCB

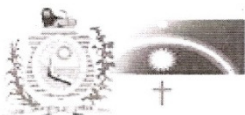
Situação: Graduação

Grupo III

- Projeto APROVADO DE acordo com a resolução 196/96.

Recife, 09.08.2011


Magaly Bushatsky
Vice-Coordenadora
CEP-HUOC/PROCAPE



Pavilhão Ovidio Montenegro – 1º andar
Rua Arnóbio Marques, 310 –
Santo Amaro – 50100-130 – Recife-PE.
Fone: (81) 3184.1460 – Fone/Fax: (81) 3184.1271
E-mail: cep_huoc.procape@yahoo.com.br