

ARTIGO ORIGINAL

## Infecções por *Candida* spp em pacientes imunodeprimidos

### *Candida* spp infections in immunosuppressed patients

### *Infecciones por Candida spp en pacientes inmunodeprimidos*

Nathália Varano,<sup>1</sup> Michelle Franco Macedo de Lima,<sup>1</sup> Isabella Rodrigues Cardoso,<sup>1</sup> Geovana Gonçalves Barbosa,<sup>1</sup> Ana Laura Lima de Jesus,<sup>1</sup> Camila Rodrigues Prado,<sup>1</sup> Lara de Andrade Marques,<sup>1</sup> Nagela Bernadelli Sousa Silva,<sup>1</sup> Denise von Dolinger de Brito Röder.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil.

Recebido em: 23/04/2019

Aceito em: 01/05/2019

Disponível online: 20/06/2019

**Autor correspondente:**

Denise Von Dolinger de Brito Röder

Av. Amazonas, Umuarama, Uberlândia, MG. CEP: 38405-317.

denise.roder@ufu.br

#### RESUMO

**Justificativa:** Neste artigo, foi abordado as diversas infecções causadas pelas leveduras do gênero *Candida* em pacientes imunodeprimidos, como portadores de HIV, indivíduos que realizam quimioterapia e neonatos. **Objetivo:** Fazer uma revisão da literatura abordando as infecções por *Candida* spp em pacientes imunodeprimidos. **Método:** Trata-se de uma revisão de literatura integrativa, na qual foi empregado um método de pesquisa que expõe a síntese de uma sequência de estudos publicados. A pesquisa foi feita no site da PubMed e da Biblioteca Virtual em Saúde, nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* e Literatura Latino-Americana em Ciências de Saúde. **Conteúdo:** Observou-se que a *Candida*, apesar de compor a microbiota normal de homens e outros animais, é causadora de micoses no momento em que ocorrem alterações no organismo do hospedeiro, o que a torna oportunista. **Conclusões:** É a levedura que tem gerado mais da metade das infecções fúngicas hospitalares e que conduz à morte ao menos um quarto dos pacientes que desenvolvem candidemia. O gênero *Candida* é naturalmente sensível a todos os antifúngicos de uso sistêmico, mas a resistência é adquirida quando há aumento do uso prolongado de antimicrobianos de amplo espectro.

**Palavras-Chave:** *Candida*, Infecção hospitalar, Hospedeiro imunocomprometido.

#### ABSTRACT

**Background:** This study focused to analyse the infections caused by *Candida* spp. in immunosuppressed individuals: those who are HIV positive, patients who undergo chemotherapy and neonates. **Objective:** To review the literature addressing *Candida* spp infections in immunocompromised patients. **Method:** Integrative review, with a summary of published studies. The research was carried out on the site of PubMed and of the Virtual Health Library, in the databases Scientific Electronic Library Online and Latin American Literature in Health Sciences. **Contents:** Although *Candida* composes normal microbiota of humans and other animals, it causes mycosis when there are changes in the host, making it an opportunist microorganism. **Conclusions:** This yeast is responsible for more than half of nosocomial infections caused by fungus, leading about a quarter of those with candidemia to death. *Candida* is naturally sensitive to antifungals, but resistance is acquired with prolonged use of broad-spectrum antimicrobials.

**Keywords:** *Candida*, Cross infection, Immunocompromised Host.

#### RESUMEN

**Antecedentes:** En este artículo se abordaron las diversas infecciones causadas por las levaduras del género *Candida*

em pacientes imunodeprimidos, como portadores de VIH, indivíduos que realizam quimioterapia y neonatos. **Objetivo:** Hacer una revisión de la literatura abordando las infecciones por *Candida* spp en pacientes inmunodeprimidos. **Método:** Se trata de una revisión de literatura integrativa, en la cual se empleó un método de investigación que expone la síntesis de una secuencia de estudios publicados. La investigación se realizó en el sitio de PubMed y de la Biblioteca Virtual en Salud, en las bases de datos Scientific Eletronic Library Online y Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud. **Contenido:** Se observó que la *Candida*, a pesar de componer la microbiota normal de hombres y otros animales, es causante de micosis en el momento en que ocurren alteraciones en el organismo del huésped, lo que la hace oportunista. **Conclusiones:** Es la levadura que ha generado más de la mitad de las infecciones fúngicas hospitalarias y que conduce a la muerte al menos un cuarto de los pacientes que desarrollan candidiasis. El género *Candida* es naturalmente sensible a todos los antifúngicos de uso sistémico, pero la resistencia se adquiere cuando hay un aumento del uso prolongado de antimicrobianos de amplio espectro.

**Palabras clave:** *Candida*, Infección hospitalaria, Huésped de inmunocomprometido.

## INTRODUÇÃO

Bactérias e fungos são micro-organismos que compõem a microbiota normal de seres humanos, que se modifica conforma a idade, os hábitos alimentares e a localização geográfica, conferindo variedade à mesma. Eles são comuns em determinados locais do corpo, como na pele, nos tratos gastrointestinal, respiratório e genitourinário.<sup>1</sup>

Pacientes com o sistema imune deprimido tendem a ser mais suscetíveis às infecções fúngicas. Dentre eles, estão incluídos os transplantados e os HIV positivos. Nesse sentido, a incidência e severidade dessas infecções estão relacionadas aos fatores de risco, como o estado imunodeprimido, a localização geográfica do próprio indivíduo e também o acometimento por doenças, o que propicia o surgimento de uma micose causada por um fungo oportunista, como pode acontecer com *Candida* spp.<sup>2</sup>

A infecção relacionada a assistência à saúde (IRAS), se dá a partir de um processo infeccioso adquirido pelo paciente após sua entrada nos ambientes dos serviços de saúde. Pode ser decorrente de internações e também de procedimentos invasivos. Estudos realizados apontaram que a infecção de corrente sanguínea (candidemia) é uma das mais frequentes nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI).<sup>3</sup>

Os fungos do gênero *Candida* são a principal causa de infecções em seres humanos. Dentre elas, estão incluídas as infecções sistêmicas, caracterizadas por acometer a corrente sanguínea, comuns em pacientes com o sistema imune deficiente. Dentre as espécies, *Candida albicans* configura-se como o principal agente causador de candidemias. Entretanto, em virtude do aprimoramento dos métodos de diagnóstico, espécies de *Candida* não *albicans* têm sido registradas com maior frequência.<sup>4</sup>

Estudar as espécies desse gênero é de extrema importância, uma vez que estão entre os cinco principais causadores de infecções hospitalares e é o quarto causador das infecções sistêmicas registradas.<sup>4</sup>

Fatores intrínsecos e extrínsecos podem contribuir para a manifestação dessas infecções. Dentre os fatores extrínsecos, caracterizando as infecções exógenas, estão as superfícies de materiais, os instrumentos utilizados e até mesmo as mãos dos profissionais de saúde, bem como as pessoas que estabelecem contato direto com os pacientes. As infecções endógenas, por

sua vez, são decorrentes dos fatores intrínsecos, como a expressão patogênica dos micro-organismos da microbiota normal.<sup>5</sup>

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura integrativa, na qual foi empregado um método de pesquisa que expõe a síntese de uma sequência de estudos publicados. A pesquisa foi feita no site da PubMed e da Biblioteca Virtual em Saúde, nas bases de dados *Scientific Eletronic Library Online* e Literatura Latino-Americana em Ciências de Saúde.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com base na pesquisa realizada em todos os portais de pesquisa, observou-se que *Candida*, apesar de compor a microbiota normal de homens e outros animais, é causadora de micoses no momento em que ocorrem alterações no organismo do hospedeiro, o que a torna oportunista.

Organismos oportunistas como os fungos estão presentes em matéria orgânica em decomposição, no solo, na água e até mesmo no ar, e se adaptam facilmente às condições em que não há presença de oxigênio, por exemplo. Fazem parte não apenas da microbiota patogênica, mas também podem ser encontrados na microbiota normal de homens e outros animais: no trato gastrointestinal, na uretra e na vagina.<sup>6</sup> Segundo Cunha, Souza e Gazola,<sup>7</sup> os fungos são descritos como potenciais causadores de infecções hospitalares, visto que são considerados micro-organismos oportunistas ao relacionarem-se a patologias que pacientes já apresentavam e, muitas vezes, por agravarem o quadro clínico anterior.

A candidíase é uma infecção oportunista causada por fungos do gênero *Candida*, mais grave quando se manifesta em pacientes imunodeprimidos. Embora o fungo causador faça parte da microbiota normal humana, quando o sistema imunológico da pessoa se encontra deficiente, o estado dessa microbiota é alterado.<sup>8</sup>

Nesse sentido, o aparecimento da microbiota patogênica se dá no momento em que a relação dos micro-organismos com o hospedeiro deixa de ser harmônica. A vinculação entre a levadura e o hospedeiro ocorre de forma natural ao longo da vida do indivíduo, a menos que ocorram mudanças nos mecanismos de defesa deste, o que faz com que a relação se torne prejudicial, quando o fungo começa a manifestar-se infecciosamente.<sup>9</sup>

O gênero *Candida* compreende, aproximadamente, 150 espécies, das quais apenas 13 são patogênicas aos seres humanos.<sup>10</sup> Trata-se de micro-organismos que pertencem naturalmente à microbiota oral dos seres humanos, cuja colonização ocorre imediatamente após o nascimento e que mantém o sistema imune e a integridade das barreiras teciduais.<sup>5</sup> Dentre as espécies patogênicas, estão: *Candida albicans*, *Candida dubliniensis*, *Candida famata*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida inconspicua*, *Candida kefyr*, *Candida krusei*, *Candida lusitaniae*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida utilis* e *Candida viswanathii*.<sup>10</sup> Segundo Colombo e Guimarães,<sup>11</sup> há outras espécies de relevância clínica, como: *Candida rugosa*, *Candida lipolytica* e *Candida norvegensis*.

No ano de 2009, foi registrada uma nova espécie do gênero: a *Candida auris*. Trata-se de uma levadura altamente resistente que foi protagonista em surtos de infecções. Inúmeros casos foram relatados pelo mundo, incluindo no Brasil. Os principais acometidos pelo micro-organismo oportunista foram pacientes de Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), que são medicados com antifúngicos de amplo espectro. Devido à

alta resistência, *C. auris* tornou-se um motivo de preocupação dos profissionais da área da saúde, uma vez que é capaz de se disseminar rapidamente e requer tratamento especializado, dada a baixa suscetibilidade aos fármacos mais utilizados na clínica.<sup>12</sup>

Para Santos et al.,<sup>12</sup> os serviços de saúde só serão capazes de evitar tais infecções no momento em que for possível que as autoridades controlem as epidemias. Para isso, é imprescindível que os laboratórios desenvolvam mecanismos que possibilitem a identificação mais rápida e precisa da *C. auris*. As equinocandinas são os principais fármacos utilizados para o tratamento, entretanto, os profissionais permanecem em constante estado de alerta, pois a resistência pode ser desenvolvida pelos micro-organismos durante o processo.<sup>13</sup>

Os fungos do gênero *Candida* apresentam fatores de virulência, que, de acordo com Calderone e Fonzi,<sup>8</sup> são os mecanismos pelos quais as leveduras utilizam para estabelecer a infecção no organismo do hospedeiro. Dentre eles, os mais comuns são a propriedade de aderência aos tecidos e superfícies (como dentes, materiais restauradores e próteses), as enzimas hidrolíticas e a morfogênese.<sup>14</sup> A formação de biofilmes sobre células também é um dos principais fatores a serem considerados. Nessa estrutura, os micro-organismos encontram-se mais protegidos quanto ao uso de antimicrobianos e às ações do sistema imunológico do hospedeiro. Assim, infecções são estabelecidas e persistem muito mais tempo em um organismo.<sup>6</sup>

Um biofilme é composto por micro-organismos diferentes que se associam em determinado momento e permanecem revestidos por uma matriz extracelular. A maioria dos microrganismos não são encontrados na sua forma planctônica, ou seja, livre nos organismos, mas sempre em conjunto, formando uma comunidade.<sup>6</sup> A princípio, é necessária a adesão dos microrganismos à uma superfície, e essa etapa só é possível devido ao contato da levedura com o substrato, permitindo a ocorrência de processos físico-químicos. Posteriormente, o biofilme passa pela maturação.<sup>15</sup>

Dessa forma, enzimas como as fosfolipases e proteínases, que degradam os tecidos do hospedeiro, e a produção de substâncias tóxicas, que causam a lise celular, contribuem para a instalação da infecção. A produção de tubo germinativo por algumas espécies de *Candida ssp*, a produção de hemolisinas, a hidrofobicidade da superfície celular e a resistência ao peróxido de hidrogênio também são fatores de virulência significantes.<sup>6</sup>

Formadoras de colônias e protagonistas nas causas das mais variadas infecções por fungos, as leveduras do gênero *Candida* acometem, principalmente, pacientes imunodeprimidos. Uma vez que o indivíduo não é capaz de produzir uma resposta imunológica eficiente ao primeiro contato com o antígeno, como é o caso dos soropositivos, as candidemias (presença de *Candida* na corrente sanguínea) tornam-se mais recorrentes.<sup>6</sup>

Para Colombo e Guimarães<sup>11</sup>, as infecções via corrente sanguínea causadas por *Candida ssp* tornam-se ainda mais problemáticas ao se levar em consideração a alta frequência com que estas leveduras infectam e colonizam o ser humano. Sendo o gênero *Candida* responsável por cerca de 80% das infecções em hospitais, a situação torna-se mais problemática, pois o hospital é um ambiente que favorece o contato de muitas pessoas com o patógeno a partir de um indivíduo já infectado. Também, estima-se que 20 a 30% das mulheres sejam colonizadas por *Candida* vaginal. Tais infecções envolvem uma gama variada de doenças, sejam invasivas oportunistas ou não, o que acaba por acometer pacientes que são expostos a fatores de risco.

Segundo Vieira et al.,<sup>5</sup> em decorrência da imunidade baixa, alterações na cavidade oral e tratamentos intensos com o uso de medicamentos, o equilíbrio entre o homem e o micro-organismo pode ser afetado, comprometendo o sistema

imune e facilitando o surgimento de infecções oportunistas causadas por *Candida ssp*. Verifica-se, portanto, que tende a apresentar ação patogênica em indivíduos que exprimem resistência comprometida.

Como posto por Dignani et al.,<sup>16</sup> esse comportamento das leveduras ocorre também em virtude de algum tipo de lesão na pele, como as que são causadas por queimaduras, ou a partir da realização de procedimentos invasivos, como uma cirurgia. Assim, as vítimas de algum tipo de trauma comumente apresentam interrupção brusca do epitélio, situação que favorece o estabelecimento de infecções por vários patógenos, seja pelo meio ambiente, seja pela própria microbiota, como é o caso da *Candida ssp*.<sup>17</sup> Da mesma forma, diabéticos, pacientes que realizem quimioterapias e radioterapias ou hemodálises, estão mais suscetíveis.

A relação entre hospedeiro e fungo pode ser comensal ou parasitária. Dos tipos de *Candida*, a *Candida albicans* tem destaque por apresentar uma característica de resistência e atuação em microbiotas normais ou patogênicas. Isso significa dizer que esse micro-organismo está amplamente adaptado e, portanto, pode habitar o corpo humano e causar infecções. Logo, está relacionado à interferência ou manutenção das condições fisiológicas normais do corpo.<sup>18</sup> Estudos indicam que espécies de *Candida* invadem a corrente sanguínea do trato gastrointestinal como resultado de neutropenia (redução da contagem de neutrófilos no sangue) prolongada e de violação na integridade da mucosa.<sup>19</sup>

Tais leveduras são responsáveis por uma variedade de disfunções, desde comprometimentos limitados a infecções invasivas graves. A candidíase sistêmica (que atinge o corpo todo) tende a afetar, principalmente, pacientes submetidos a drogas imunossupressoras e a procedimentos invasivos.<sup>20</sup>

As infecções fúngicas são causas importantes da morbidade e mortalidade em indivíduos imunodeprimidos, como aqueles com diminuição severa de neutrófilos no sangue, com câncer e em pacientes submetidos a tratamentos em UTIs. Além disso, são relevantes nas unidades de tratamento intensivo neonatais e pediátricas.<sup>21</sup>

São riscos para o surgimento de micoses invasivas procedimentos como a quimioterapia, a inserção de cateter intravascular, prolongadas permanências em UTIs, tratamentos com medicamentos imunossupressores para os casos de transplante de órgãos, cirurgias abdominais. A colonização por *Candida*, em especial, além de ser caracterizada como um fator de risco, quando originada da própria microbiota e se desenvolve no trato gastrointestinal, é o estopim para o surgimento de infecção severa.<sup>21</sup>

Devido ao longo período de internação dos pacientes em UTIs, é comum que haja deficiência na higienização oral do paciente, resultando em um acúmulo de biofilme dental. Os patógenos respiratórios têm facilidade para colonizar o biofilme, o que permite dizer que a acumulação de biofilme nesses pacientes é causa das infecções. Outro fator de risco é que a *Candida* presente na cavidade oral pode agregar-se e se aderir a outras espécies existentes, como estreptococos, por exemplo.<sup>14</sup>

Outras explicações podem ser a constante reexposição e reinfeção por leveduras no ambiente hospitalar, a influência de terapia medicamentosa ou ainda a deficiência imunológica. A colonização por *Candida ssp* em pessoas saudáveis e o isolamento das leveduras da boca não implicam necessariamente um quadro de infecção.<sup>14</sup>

Mediante resultados de estudos já realizados, pacientes hospitalizados tendem a desenvolver maior predominância de candidíase oral, tanto devido às alterações do ambiente em que estão inseridos, quanto por causa das mudanças sistêmicas do próprio indivíduo. Com isso, altera-se sua microbiota natural,

favorecendo o surgimento desse tipo de infecção.<sup>5</sup>

Em se tratando de crianças infectadas por HIV, verificou-se a candidíase como a principal causa de lesões orais nas mesmas, sendo a *Candida albicans* o principal agente etiológico. Estudos revelaram, ainda, que a presença de *Candida spp* na cavidade bucal está intimamente relacionada ao desenvolvimento de cáries, problema com maior predominância nas crianças infectadas por HIV quando comparado com crianças não infectadas.<sup>22</sup>

As lesões bucais estão fortemente associadas à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). A principal característica patológica deste vírus é a diminuição progressiva da imunidade celular e o conseqüente aparecimento de infecções oportunistas. Há relatos demonstrando que o desenvolvimento de candidíase oral surge como uma das primeiras manifestações clínicas do HIV, além de ser um marcador de progressão da doença e um preditivo para o aumento da imunossupressão.<sup>9</sup>

De acordo com Colombo e Guimarães<sup>11</sup>, as infecções podem se manifestar de duas formas: via endógena ou exógena. Constituído a principal forma de transmissão, a via endógena ocorre quando o hospedeiro se mostra vulnerável e a colônia age de maneira oportunista. A via exógena, por sua vez, dispõe de um contato prévio do indivíduo com uma pessoa já infectada ou alguma superfície que esteja contaminada.

Quando a candidíase é invasiva ou sistêmica, ocorre a invasão de *Candida spp* em um órgão humano e se a infecção ocorrer pela corrente sanguínea dá-se o nome de candidemia. Entretanto, se vários órgãos forem acometidos, como coração, fígado, entre outros, a condição é chamada de candidíase disseminada.<sup>23</sup>

Há a possibilidade de adquirir infecções de corrente sanguínea por *Candida spp* pela via exógena, isto é, por meio do contato entre profissionais de saúde e pacientes ou entre objetos contaminados e pacientes, por exemplo. Enfatiza-se que indivíduos com cateteres, implantes, próteses e possíveis alvos de contaminação têm maior tendência a desenvolver infecções hematogênicas.<sup>11</sup>

Segundo Colombo e Guimarães<sup>11</sup>, há a suposição de que grande parte dos casos de candidemia seja obtida pela movimentação do patógeno no trato gastrointestinal, devido à abundante colonização desse local por *Candida spp*. Esses autores expõem ainda que em ambientes hospitalares, *Candida spp* são uma barreira na busca de diagnósticos e tratamentos efetivos, afinal, são capazes de comprometer tecidos e órgãos, causando as infecções sistêmicas. Esse agravante dificulta a detecção da ação do fungo e, em muitos casos, o acometimento do corpo é grande para ser combatido, especialmente em pacientes portadores de doenças degenerativas e que estão em estado crítico.

No caso dos neonatos, a maioria dos casos de candidemia são de origem endógena, dada pela translocação do patógeno através da mucosa do trato gastrointestinal, local onde a colonização por este fungo ocorre em até 70% da população normal. Pode-se observar também que entre os fatores de maior incidência estão: imunossupressão, discrasias sanguíneas (composição anormal), alterações endócrinas e uso prolongado de medicamentos esteroidais, falta de saliva ou boca seca.<sup>24</sup>

Para Jacoby et al (2010) citado por Maciel e Cândido,<sup>25</sup> o paciente, quando submetido a procedimentos invasivos e ao uso de antimicrobianos de amplo espectro, sofre alteração da sua microbiota (colonização de orofaringe, da pele e trato digestivo), permanecendo colonizado por micro-organismos resistentes aos antimicrobianos administrados. Por isso, pacientes imunodeprimidos, independente da faixa etária, são considerados mais vulneráveis e mais susceptíveis às infecções nosocomiais (hospitalares) quando comparados aos pacientes

com o sistema imunológico preservado.

De acordo com Cunha, Souza e Gazola<sup>7</sup>, o gênero *Candida spp* responde por grande parte das infecções hospitalares por fungos, além de serem importantes causas das candidemias. Dentre os fatores de risco das infecções por *Candida*, ressaltam-se os que estão associados à infecção da corrente sanguínea, pois são potencializadores da translocação entre os órgãos abdominais dos pacientes vitimizados. Como exemplos, o artigo de Colombo e Guimarães<sup>11</sup> cita: hemodiálise, tratamentos quimioterápicos, uso de antibióticos a longo prazo, obstrução intestinal, uso de cateteres e nutrição parenteral. Outros elementos agravantes diretamente ligados às ações dos pacientes são: o costume de utilizar roupas apertadas por longos períodos e consumir muitos alimentos ácidos frequentemente.<sup>18</sup>

É certo que o sistema imunodeprimido é um dos fatores facilitadores da ocorrência de infecção por *Candida spp*, mas existem outros fatores a serem levados em consideração: o rompimento das barreiras cutânea e mucosa, disfunção dos neutrófilos, defeito na imunidade mediada por células, desordem metabólica, exposição direta aos fungos, extremos de idade (recém-nascidos e idosos), desnutrição aguda, longo tratamento com antibióticos, quimioterapia, transplantes, resistência a antifúngicos, dentre outros.<sup>9</sup>

Em se tratando dos neonatos, além da prematuridade, inúmeros fatores de risco contribuem para infecção e colonização por *Candida*: extremo e muito baixo peso, estrutura imatura da pele, idade gestacional, tempo de internação, uso prolongado de antimicrobianos, inserção de cateter venoso central, nutrição parenteral, ventilação mecânica, uso de esteróides e colonização fúngica preexistente.<sup>26</sup>

Vários fatores são citados como responsáveis pela ocorrência das candidíases orais, sendo que alguns estão relacionados ao hospedeiro e outros à própria levedura. Os mais citados referentes ao hospedeiro são: diabetes *mellitus*, perda de dentes, restaurações, aparelhos (ortodônticos e protéticos), mudanças de hábitos alimentares, higiene oral, doenças sistêmicas, alterações hormonais, certas drogas sistêmicas e locais, imunodepressão, radiação e quimioterapia.<sup>19,27</sup>

O câncer é um fator de risco geral para infecções por *Candida*. Mesmo com o aumento das taxas de sobrevivência em relação à doença por conta da oferta de tratamentos como a radioterapia, quimioterapia e transplante de medula óssea, complicações decorrentes de infecção grave acabam por diminuir as chances de sucesso do tratamento e intensificar os efeitos da própria doença.<sup>28</sup> As infecções podem ocorrer em vários tecidos e, assim, possuem efeito significativo no prognóstico.

Nos casos de candidíase oral, a melhor alternativa é o diagnóstico precoce e início do tratamento imediato, conforme apontado por Siqueira.<sup>14</sup> Para uma melhor resposta no tratamento da candidíase oral, a medicação antifúngica deve ser iniciada precocemente. A nistatina é um antifúngico tóxico de primeira escolha para este tratamento devido a sua eficácia, ausência de efeitos colaterais graves, baixa resistência e menor custo. Nos casos de candidíase oral associada à imunossupressão, é realizada a administração sistêmica de medicamentos, como fluconazol, cetoconazol, flucitosina e anfotericina-B. O tratamento intravenoso com anfotericina-B ou equinocandinas é indicado quando há casos sistêmicos graves ou resistentes aos azóis. Vale ressaltar a importância do uso racional destes fármacos no ambiente hospitalar, visando diminuir a resistência, ofertar a terapia adequada e, conseqüentemente, elevar a sobrevivência dos pacientes.<sup>14</sup>

Existem diversos processos capazes de facilitar a colonização e infecção por *Candida spp*. Por isso, é importante ressaltar que o gênero *Candida* é naturalmente sensível a todas as drogas antifúngicas de uso sistêmico, mas casos de resistência

adquirida a azólicos são conhecidos em pacientes que foram expostos prolongadamente a estes medicamentos.<sup>11</sup>

A introdução da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) no tratamento da infecção pelo HIV causa uma redução na ocorrência de infecções oportunistas, como as candidíases. No Brasil, seis classes de medicamentos anti-retrovirais estão disponíveis: inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa, inibidores não-nucleosídeos da transcriptase.<sup>27,29</sup>

Um estudo para a avaliação da suscetibilidade a antifúngicos apontou que, entre isolados de *Candida*, três *Candida glabrata* apresentaram suscetibilidade dose-dependente ao fluconazol e resistência ao itraconazol, um isolado de *Candida krusei* apresentou suscetibilidade dose-dependente ao fluconazol, e um isolado de *Candida pelliculosa* suscetibilidade dose-dependente ao itraconazol.<sup>29</sup>

Os testes de suscetibilidade a antifúngicos permitem determinar o melhor tratamento para cada micro-organismo e contribuem para o conhecimento da epidemiologia local e global das resistências fúngicas.<sup>27</sup> Esses testes exercem um papel cada vez mais importante na orientação da tomada de decisão terapêutica, auxiliando nos estudos de desenvolvimento de fármacos e como meio de acompanhar o desenvolvimento da resistência antifúngica em estudos epidemiológicos.

A anfotericina B é indicada no tratamento da candidíase, porém alguns efeitos colaterais podem limitar seu uso. Nos pacientes portadores de HIV, o tratamento e controle das lesões em decorrência da candidíase oral são baseados no grau e extensão das lesões. A nistatina em suspensão oral, o clotrimazol em comprimidos e o miconazol gel são usados quando as lesões se encontram em menor extensão. Já nos casos de resistência ou lesões de extensão mais graves, o tratamento sistêmico com fluconazol via oral torna-se o mais adequado devido a sua baixa toxicidade, boa absorção e disponibilidade para uso oral e endovenoso.<sup>9</sup>

Diante da gravidade das infecções, o descobrimento de fármacos eficientes se faz cada vez mais pertinente. Com a quantidade de micro-organismos resistentes aos medicamentos se multiplicando com frequência maior a cada dia, a probabilidade de uma infecção levar à morte é grande e, consequentemente, restringe as opções de tratamentos disponíveis.<sup>30</sup>

Os fármacos naturais apresentam grande importância, pois muitos dos tratamentos convencionais possuem resistência frente ao fungo, além de serem mais acessíveis ao paciente por serem menos tóxicos e de menor custo. As plantas medicinais são fontes para a descoberta de novos fármacos com ação antisséptica, antifúngica e antibacteriana.<sup>30</sup>

Os produtos naturais já estudados e relatados na literatura para o tratamento de candidíase bucal são os seguintes<sup>30</sup>: própolis, capim-limão, a planta erva do diabo (*Plumbagoscan-dens*), *Aloe vera* (babosa), calêndula, *Schinus terebinthifolius* (Aroeira), óleos essenciais obtidos a partir das partes aéreas de diversas plantas, tais como, erva-cidreira-brasileira (*Lippia alba*), hortelã-japonesa (*Mentha arvensis*), guaco (*Mikania glomerata*), cidrão (*Aloysia triphyll*), camomila-romana (*Anthemis nobilis*), orelha-de-lebre (*Stachys byzantina*), arnica-brasileira (*Solidago chilensis*) palmarosa (*Cymbopogonmartini*), citronela (*Cymbopogon winterianus*), citronela-de-java (*Cyperus articulatus*), tiririca-do-brejo (*Cyperus rotundus*) e hortelã-pimenta (*Mentha piperita*), hortelã (*Mentha sp.*).

Identificar as espécies de micro-organismos é essencial para verificar os níveis de infecção hospitalar e também para averiguar precocemente a incidência de aumento dessas infecções e nesse caso, especificamente por *Candida* spp. Porém, um aspecto negativo consiste em não haver comprovação por meio de dados clínicos e ou laboratoriais que sejam capazes de reconhecer e afirmar o exato tempo em que ocorreu a invasão

pelos microrganismos, quais casos serão temporários e quais resultarão em quadros mais graves de candidíase.<sup>11</sup>

Portanto, considera-se que a candidíase ocorre, principalmente, em consequência de episódios curtos ou longos de imunodepressão e exposição a terapias invasivas. Logo, as medidas profiláticas baseiam-se na detecção desses aspectos e na busca do controle das patologias de início, além de diminuir a exposição dos pacientes aos fatores de risco citados. Em vista a disso, é recomendável prescrever racionalmente procedimentos médicos invasivos ou terapias medicamentosas, assim como a suspensão desses logo que possível.<sup>11</sup>

Estudos de surtos hospitalares já mostraram que profissionais de saúde e diversos instrumentos (como circuitos de ventilação, termômetros e estetoscópios, por exemplo) podem ser responsáveis pela manutenção da colonização/infecção – além da reconhecida implicação de dispositivos invasivos (caracteres venosos centrais, sonda urinária, caracteres arteriais, entre outros) no desenvolvimento de surtos, muitas vezes associados à quebra de normas básicas de manuseio.<sup>25</sup>

Dessa forma, algumas medidas de controle em relação à infecção hospitalar são tomadas, como a higienização das mãos e o uso equipamentos de proteção individual, podendo evitar as infecções cruzadas entre os pacientes do hospital. De maneira análoga, é de extrema importância realizar a reavaliação do uso de objetos invasivos juntamente com a equipe médica, tomar os devidos cuidados no que se refere aos curativos, uso seguro de antibióticos, medidas de controle de assepsia, racionalização de procedimentos, aprimoramento de normas e rotinas e, por fim, mas não menos importante, a questão da educação em saúde, tanto para os profissionais já atuantes, quanto para os que estão em formação acadêmica.<sup>31</sup>

## CONCLUSÃO

As leveduras que compõem o gênero *Candida* são de grande importância clínica. Fazem parte da microbiota humana normal e essa relação torna-se prejudicial quando há deficiência no sistema imunológico do indivíduo. São os casos em que os micro-organismos manifestam-se levando às infecções oportunistas. Essas infecções tendem a afetar e agravar o estado de saúde de pacientes imunodeprimidos, em especial. Acometem, portanto, indivíduos com câncer e em tratamento, pacientes submetidos a tratamentos em UTIs, sobretudo nas neonatais e pediátricas, e também aquelas que foram submetidas a procedimentos invasivos, o que evidencia a importância de se realizar os procedimentos de higienização das mãos dos profissionais de saúde e o cuidado em manter os objetos de uso hospitalar esterilizados, evitando-se a disseminação hematogênica no organismo. Não sendo capazes de produzir uma resposta imunológica eficiente ao contato com o antígeno, as candidemias tornam-se recorrentes. O sistema imunodeprimido facilita a ocorrência de infecções causadas por *Candida* spp, mas são relevantes também outros fatores como o rompimento das barreiras cutânea e mucosa, os extremos de idade, ou seja, o acometimento de recém-nascidos e idosos, longo tratamento com antibióticos e a resistência aos antifúngicos. Diversas são as espécies do gênero *Candida*, e recebem destaque a *Candida albicans*, responsável por maior parte dos casos de infecções, a *Candida parapsilosis*, encontrada nas mãos de profissionais da saúde, bem como em materiais hospitalares e a *Candida auris*, recém descoberta e responsável por surtos de infecções relatadas mundialmente. Responsáveis pelo aumento das estatísticas de morbimortalidade, as candidemias e as infecções causadas por leveduras são grandes desafios para os profissionais da saúde. A rapidez com que se alcança o diagnóstico e a prescrição do remédio mais eficiente para cada caso levam ao sucesso ou

não do tratamento. O comportamento e o cuidado dos profissionais em diminuir e evitar a exposição dos pacientes aos fatores de risco, o controle de assepsia e as medidas de segurança adotadas no ambiente hospitalar são princípios categóricos para a prevenção das infecções nosocomiais.

## AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal de Uberlândia pelo apoio na elaboração e desenvolvimento desse trabalho.

## REFERÊNCIAS

- Garcia CTP, Saleh DMFVB, Sasagawa SM, et al. Pesquisa de micro-organismos em canetas esferográficas utilizadas por estudantes universitários. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med* 2012;57(1):6-10. Disponível em: <http://arquivosmedicos.fcmsantacasasp.edu.br/index.php/AMSCSP/article/view/246/260>.
- Santos SB, Sabadin CES, Mario DN, et al. Presence of *Candida* spp. and candidiasis in liver transplant patients. *An Bras Dermatol* 2018;93(3):356-61. doi: 10.1590/abd1806-4841.20186533. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6001082/>.
- Jesus JS, Coelho MF, Luz RA. Cuidados de enfermagem para prevenção de infecção do trato urinário em pacientes com cateterismo vesical de demora (CVD) no ambiente hospitalar. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med* 2018;63(2):96-99. doi: 10.26432/1809-3019.2018.63.2.96. doi: 10.1590/1519-6984.169623. Disponível em: <http://arquivosmedicos.fcmsantacasasp.edu.br/index.php/AMSCSP/article/view/254/410>.
- Badieel P, Choopanizadeh M, Moghadam AG, et al. Antifungal susceptibility patterns of colonized *Candida* species isolates from immunocompromised pediatric patients in five university hospitals. *Iran. J. Microbiol* 2017;9(6):363-371. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29487735>.
- Vieira JN, Feijó AM, Bueno ME, et al. Evaluation of the frequency of *Candida* spp. in hospitalized and non-hospitalized subjects. *Braz. J. Biol* 2018;78(4):644-652. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1519-69842018000400644&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-69842018000400644&lng=en).
- Giolo MP, Svidzinski TIE. Fisiopatogenia, epidemiologia e diagnóstico laboratorial da candidemia. *J. Bras. Patol. Med. Lab* 2010;46(3):225-234. doi: 10.1590/S1676-24442010000300009. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1676-24442010000300009&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442010000300009&lng=en).
- Cunha RMA, Souza EBA; Gazola HQGB. Qualidade microbiológica do ar em ambiente de um instituto de oncologia e radioterapia de município de Porto Velho. *Rev Saber Científico* 2017, v. 6, n. 2, p. 54 – 63 doi: <http://dx.doi.org/10.22614/resc-v6-n2-641>. Disponível em: <http://repositorio.saolucas.edu.br:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/1633/Renata%20Maiara%20Afonso%20Cunha%20-%20Qualidade%20do%20ar%20em%20instituto%20de%20oncologia%20e%20radioterapia%20do%20munic%C3%ADpio%20de%20Porto%20Velho.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- Calderone RA, Fonzi WA. Virulence factors of *Candida albicans*. *Trends in Microbiol* 2001;9(5):327-335 doi: 10.1016/S0966-842X(01)02094-7
- Hartmann A, Missio R, Hammad MP, et al. Incidência de *Candida* spp. na mucosa oral de pacientes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) no município de Santo Ângelo-RS. *Rev. epidemiol. controle infecç* 2016 6(3):125-130 doi: 10.17058/reci.v6i3.6556. Disponível em: <https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/6556>.
- Oliveira LP. Avaliação da presença de *Candida* spp. e *Streptococcus* spp. na dentina cariada de crianças com cárie precoce da infância [Trabalho de Conclusão de Curso]. Londrina (SP): Universidade Estadual de Londrina; 2012. Disponível em: <http://www.uel.br/graduacao/odontologia/portal/pages/arquivos/TCC2012/LOANA%20PAULA%20DE%20OLIVEIRA.pdf>.
- Colombo AL, Guimarães T. Epidemiologia das infecções hematogênicas por *Candida* spp. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop* 2003;36(5):599-607. doi: 10.1590/S0037-86822003000500010. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86822003000500010&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822003000500010&lng=en).
- Santos PS, Lana DFD, Mezzari A. *Candida auris*: emergence and epidemiology of a highly pathogenic yeast. *Clinical & Biomedical Research* 2017;37(3):247-254. doi: 10.4322/2357-9730.73982. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/73982>.
- Sears D, Schwartz BS. *Candida auris*: An emerging multidrug-resistant pathogen. *International Journal of Infectious Diseases* 2017;63:95-98. doi: 10.1016/j.ijid.2017.08.017.
- Siqueira JSS, Batista SA, Silva Jr. A, et al. Candidíase oral em pacientes internados em UTI. *Rev. Bras. Odontol* 2014;71(2):176-179. doi: 10.18363/rbo.v71n2.p.176Disponível em: [http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-72722014000200013&lng=pt](http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72722014000200013&lng=pt).
- Ramage G, Walle KV, Wickes BL, et al. Characteristics of biofilm formation by *Candida albicans*. *Rev. Iberoam Micol* 2001;18(4):163-170. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15496122>.
- Dignani MC, Solomkin JS., Anaissie EJ. *Candida*. In: Anaissie E, McGinnis MR, Pfaller MA. 2003. *Medical Mycology*, Churchill Livingstone, Filadélfia, 1. ed. p. 195-239.
- Manolakaki D, Velmahos G, Kourkoumpetis T, et al. *Candida* infection and colonization among trauma patients, Virulence, [Internet] 2010;1(5):367-375. doi: 10.4161/viru.1.5.12796
- Álvares CA, Svidzinski TIE, Consolaro MEL. Candidíase vulvovaginal: fatores predisponentes do hospedeiro e virulência das leveduras. *J. Bras. Patol. Med. Lab* 2007;43(5):319-327. doi:10.1590/S1676-24442007000500004. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1676-24442007000500004&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442007000500004&lng=en).
- Shkalim-Zemer V, Levi I, Fischer S, Tamary H, et al. Response of Symptomatic Persistent Chronic Disseminated Candidiasis to Corticosteroid Therapy in Immunosuppressed Pediatric Patients: Case Study and Review of the Literature. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2018;37(7):686-690. doi: 10.1097/INF.0000000000001844. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29140934>.
- Aikawa NE, Rosa DTA, Del Negro GMB, et al. Infecção sistêmica e localizada por *Candida* spp. em pacientes reumatológicos em terapia anti-TNF. *Rev. bras. reumatol* 2016;56(6):478-482. doi: doi.org/10.1016/j.rbr.2015.03.010. Disponível em: <[http://www.scielo.br/pdf/rbr/v56n6/pt\\_0482-5004-rbr-56-06-0478.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rbr/v56n6/pt_0482-5004-rbr-56-06-0478.pdf)>.
- Caggiano G, Puntillo F, Coretti C, et al. *Candida* colonization index in patients admitted to an ICU. *Int J Mol Sci* 2011;12(10):7038-47. doi: 10.3390/ijms12107038. Dis-

- ponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3211025/>.
22. Charone S, Portela MB, Martins KO, et al. Role of *Candida* species from HIV infected children in enamel caries lesions: an in vitro study. *J. Appl. Oral Sci* 2017;25(1):53-60. doi:10.1590/1678-77572016-0021. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1678-77572017000100053&lng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1678-77572017000100053&lng=pt).
  23. Flevari A, Theodorakopoulou M, Velegaki A, et al. Treatment of invasive candidiasis in the elderly: a review. *Clin Interv Aging* 2013;8:1199-208. doi: 10.2147/CIA.S39120. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3772869/>.
  24. Couto EMP, Carlos D, Machado ER. Candidíase em neonatos: uma revisão epidemiológica. *Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas Agrárias e da Saúde* 2011;15(4):197-213. doi: 10.17921/1415-6938.2011v15n4p%25p. Disponível em: <http://pgsskroton.com.br/seer/index.php/ensaio-ciencia/article/view/2871>.
  25. Maciel CCS, Candido HRLF. Infecção hospitalar: principais agentes e drogas administradas. *Veredas favip revista eletrônica de ciências* 2010;3(1):34-43. Disponível em: <http://veredas.favip.edu.br/ojs/index.php/veredas1/article/view/107>.
  26. Borges RM, Soares LR, Brito CS, et al. Fatores de risco associados à colonização por *Candida* spp em neonatos internados em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal brasileira. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop* 2009;42(4):431-435. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86822009000400014&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822009000400014&lng=en).
  27. Menezes EA, Augusto KL, Freire CCF, et al. Frequência e atividade enzimática de *Candida* spp. na cavidade oral de pacientes diabéticos do serviço de endocrinologia de um hospital de Fortaleza-CE. *Bras Patol Med Lab* 2009;43(4):241-244. Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=393541936004>.
  28. Choi Y, Byeongyeo L, Sun-A P. Epidemiological Study on *Candida* Species in Patients with Cancer in the Intensive Care Unit. *Osong Public Health and Research Perspectives* 2017;8(6):384-388. doi: 10.24171/j.phrp.2017.8.6.05.
  29. Goulart LS, Souza WW, Vieira CA, et al. Colonização oral por espécies de *Candida* em pacientes HIV positivo: estudo de associação e suscetibilidade antifúngica. *Einstein (São Paulo)* 2018;16(3). doi: 10.1590/S1679-45082018AO4224.
  30. Barbosa MB, Faria MGI. Produtos naturais como nova alternativa terapêutica para o tratamento de candidíase bucal. *Revista UNINGÁ Review* 2014;20(1):103-107. Disponível em: <https://www.mastereditora.com.br/download-710>.
  31. Nakamura HM, Caldeira SM, Avila MAG. Incidência de infecções fúngicas em pacientes cirúrgicos: uma abordagem retrospectiva. *Rev. SOBECC* 2011;18(3):49-58. Disponível em: [http://www.sobecc.org.br/arquivos/artigos/2014/pdfs/revisao-de-leitura/Ano18\\_n3\\_%20jul\\_set2013-2.pdf](http://www.sobecc.org.br/arquivos/artigos/2014/pdfs/revisao-de-leitura/Ano18_n3_%20jul_set2013-2.pdf).