

CANDIDÍASE

CANDIDIASIS

Leonardo S Barbedo¹ & Diana BG Sgarbi²

RESUMO

A candidíase ou candidose é uma micose oportunista primária ou secundária, endógena ou exógena, reconhecida como doença sexualmente transmissível (DST), causada por leveduras do gênero *Candida*. As lesões podem variar de superficiais a profundas; brandas, agudas ou crônicas; envolvendo diversos sítios, tais como boca, garganta, língua, pele, couro cabeludo, genitálias, dedos, unhas e por vezes órgãos internos. Espécies desse gênero residem como comensais fazendo parte da microbiota normal do trato digestório de 80% dos indivíduos saudáveis. A epidemiologia da candidíase depende da predisposição do hospedeiro (imunodepressão), carga parasitária e virulência fúngica, logo, quando estes três fatores estão presentes, as espécies do gênero *Candida* tornam-se agressivas, portanto, patogênicas. Das quase 200 espécies, aproximadamente 10% são consideradas agentes etiológicos, sendo que as principais de interesse clínico são *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* e *C. lusitaniae*, porém casos de espécies emergentes como *C. dubliniensis*, *C. kefyr*, *C. rugosa*, *C. famata*, *C. utilis*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. inconspicua*, *C. viswanathii*, dentre outras, estão sendo relatados devido à alta frequência com que colonizam e infectam o hospedeiro humano. O diagnóstico laboratorial da candidíase baseia-se essencialmente na presença de blastoconídios no exame direto e observação da cultura leveduriforme de coloração creme e aspecto pastoso em ágar Sabouraud. Quanto às manifestações clínicas, podemos dividi-las em cutâneo-mucosas, sistêmicas e alérgicas. As lesões são úmidas e recobertas por uma pseudomembrana esbranquiçada que, ao ser removida, apresenta fundo eritematoso, quando em mucosas; e lesões-satélites eritematosas de aspecto descamativo, quando cutâneas. A retirada dos fatores predisponentes e o restabelecimento da imunidade, combinados com derivados azólicos e poliênicos, são os principais tratamentos da candidíase.

Palavras-chave: candidíase, candidose, *Candida albicans*, *Candida* spp.

ABSTRACT

The candidiasis or candidosis is a secondary or primary opportunistic mycosis, endogenous or exogenous, recognized as a sexually transmitted disease (STD), caused by yeasts of the genus *Candida*. The lesions can vary from superficial to deep; moderate, acute or chronic; involving several sites such as mouth, throat, tongue, skin, scalp, genitals, fingers, nails and sometimes internal organs. Species of this genus reside as commensals taking part of normal microbiota of the gastrointestinal tract of 80% of healthy individuals. The candidiasis epidemiology depends on the host predisposition (immunosuppression), parasitic load and fungal virulence, so when these three factors are present, the species of the genus *Candida* become aggressive, therefore pathogenic. From the nearly 200 species, approximately 10% are considered etiological agents, the main of clinical interest are *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* and *C. lusitaniae*, but cases of emerging species how *C. dubliniensis*, *C. kefyr*, *C. rugosa*, *C. famata*, *C. utilis*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. inconspicua*, *C. viswanathii*, among others, are being reported due to the high frequency that colonize and infect the human host. The laboratory diagnosis of candidiasis is mainly based on the presence of blastoconidia on direct examination and observation of the culture yeast of cream colored and doughy aspect on Sabouraud agar. The clinical manifestations can be divided into mucocutaneous, systemic and allergic. The lesions are moist and covered with a whitish pseudomembrane which, when removed, shows an erythematous background, while in mucous and; erythematous satellite lesions with aspect scaly, while cutaneous. Remove the predisposing factors and the restoration of the immunity, combined with azole and polyene, are the main treatments for candidiasis.

Keywords: candidiasis, candidosis, *Candida albicans*, *Candida* spp.

INTRODUÇÃO

Doenças causadas por fungos passaram a receber maior atenção no século passado, principalmente nas 2 décadas finais, com o advento da aids, avanços nas terapêuticas de doenças de base, maior uso de antibacterianos, aprimoramento de técnicas de transplantes, enfim, com a maior sobrevivência de pacientes de variadas enfermidades. A descoberta de que a redução da população dos linfócitos CD4⁺ predispõe os pacientes a várias infecções fúngicas flagrou uma nova área na suscetibilidade do hospedeiro às doenças. Dentre os fungos responsáveis por doenças em indivíduos imunodeprimidos, e nos aparentemente saudáveis, encontramos as espécies do gênero *Candida*¹.

OBJETIVO

Este trabalho é uma revisão bibliográfica sobre candidíase e atualização das espécies emergentes de *Candida* isoladas, descritas em casos clínicos, assim como complicações decorrentes de agravamento de pacientes e suscetibilidade ou resistência antifúngica das diferentes espécies. Se retratássemos a candidíase apenas como

DST, restringiríamos-nos aos casos de candidíase vulvovaginal, balanite e a candidíase oral, e deixaríamos à parte o potencial das diversas espécies em se adaptar a diferentes ambientes do hospedeiro e causar variadas manifestações clínicas, incluídas as DST.

Na atualidade, não podemos analisar uma doença infecciosa de forma limitada às manifestações clínicas específicas às localidades anatômicas, desde que o agente causal possa ter capacidade de disseminação, especialmente em pacientes imunodeprimidos, levando a quadros fatais. Nosso objetivo, com base na pesquisa de literatura atual, é de enfatizar a importância desse agente infeccioso, oportunista sim, *Candida* spp.

MÉTODO

Foi feita pesquisa bibliográfica dos últimos 30 anos, utilizando as bases de dados CAPES, SciELO, BIREME, HighWire e PubMed; livros e o site da ANVISA. O critério de escolha para inclusão dos artigos priorizou os trabalhos de revisão, artigos mais recentes, todos esses com busca pelas palavras-chave: *Candida*, *candidiasis* e *candidosis*.

Candidíase

Candidíase ou candidose é uma micose causada por leveduras do gênero *Candida*, em que a lesão pode ser branda, aguda ou

¹ Mestrando em Microbiologia e Parasitologia Aplicadas da UFF, bolsista REUNI.

² Professora Associada de Micologia, MIP/UFF.

crônica, superficial ou profunda, e de espectro clínico bem variável. O principal agente das candidíases é a *C. albicans*. A maioria dos estudos mostra que esta espécie constitui 60% dos isolados de amostras clínicas. Uma vez que esta levedura faz parte da microbiota humana, ela é considerada uma micose oportunista. No entanto, algumas considerações devem ser levadas em conta, e frequentemente na literatura encontramos outros agentes da candidíase, como por exemplo: *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. glabrata*, *C. kefyr*, *C. lusitanae*, *C. viswanathii*, *C. famata*, dentre outras, sendo que todas estas espécies têm sido isoladas de casos clínicos^{2,3}.

Espécies de *Candida* residem como comensais, fazendo parte da microbiota normal dos indivíduos saudáveis. Todavia, quando há uma ruptura no balanço normal da microbiota ou o sistema imune do hospedeiro encontra-se comprometido, as espécies do gênero *Candida* tendem a manifestações agressivas, tornando-se patogênicas. Quanto à origem, pode ser endógena, quando oriunda da microbiota; ou exógena, como uma DST^{1,4}.

As leveduras do gênero *Candida* têm grande importância, pela alta frequência com que infectam e colonizam o hospedeiro humano. Espécies de *Candida* são encontradas no tubo gastrointestinal em 80% da população adulta saudável. Entre as mulheres, cerca de 20 a 30% apresentam colonização por *Candida* vaginal, e em hospitais, o gênero *Candida* responde por cerca de 80% das infecções fúngicas documentadas, representando um grande desafio aos clínicos de diferentes especialidades devido às dificuldades diagnósticas e terapêuticas das infecções causadas por tais agentes. Infecções por *Candida* envolvem um espectro amplo de doenças superficiais e invasivas oportunistas, acometendo pacientes expostos a uma grande diversidade de fatores de risco. Infecções de pele e mucosas podem ser documentadas em pacientes saudáveis, mas com pequenas alterações locais de resposta do hospedeiro no sítio da infecção. Por outro lado, infecções sistêmicas por *Candida* podem comprometer vísceras como resultado de disseminação hematogênica, complicações infecciosas estas geralmente documentadas em pacientes críticos, portadores de doenças degenerativas e/ou neoplásicas⁵.

Morfologia e Ciclo Celular (Modelo *C. albicans*)

C. albicans é uma levedura diploide com história de dimorfismo fúngico invertido, enquanto outros fungos se encontram na natureza na fase miceliana e causam doenças no homem na fase leveduriforme, *C. albicans* comporta-se de modo contrário⁶. A biologia de *C. albicans* apresenta diferentes aspectos, entre eles, a habilidade de se apresentar com distintas morfologias. A fase unicelular leveduriforme pode gerar um broto e formar hifas verdadeiras. Entre esses dois extremos, brotamento e filamentação, o fungo ainda pode exibir uma variedade de morfologias durante seu crescimento, formando assim as pseudo-hifas, que na realidade são leveduras alongadas unidas entre si. A mudança na morfologia de fase leveduriforme para filamentosa pode ser induzida por uma variedade de condições ambientais, como variação de temperatura e de pH⁷.

Mudanças na micromorfologia ocorrem em função da expressão genética, que se reflete na macromorfologia do desenvolvimento leveduriforme quanto à cor, que pode ser do branco ao creme, e ao aspecto, pastoso, brilhoso ou opaco. Porém, o estado leveduriforme pode evoluir para filamentoso, ou até mesmo uma mescla de células fúngicas leveduriformes e filamentosas^{7,8}.

O critério para a diferenciação entre hifa verdadeira e pseudo-hifa está na observação da formação do tubo germinativo (hifa verdadeira). A partir da célula leveduriforme, na formação da hifa verdadeira não há a constrição entre a célula-mãe e o filamento, já pseudo-hifas possuem a constrição entre a célula-mãe e o comprimento do filamento^{7,9}.

Diferença maior entre a hifa verdadeira e a pseudo-hifa está na organização de seus ciclos celulares. Em *C. albicans*, os termos hifa e tubo germinativo são considerados frequentemente sinônimos. A hifa que se projeta do primeiro ciclo celular, antes da formação do septo, é chamada de tubo germinativo, termo que deveria ser usado para descrever o alongamento que desenvolve a hifa. O termo hifa refere-se a toda não ramificação e aos filamentos que contêm mais de um septo e ausência de constrições. No primeiro ciclo celular da pseudo-hifa, o anel do septo aparece entre a célula-mãe e a célula-filha antes do surgimento do broto. O processo de mitose é iniciado e, quando se completa, as células separam-se, com a formação de um septo composto principalmente de quitina. Em se tratando de ciclo celular de pseudo-hifa e levedura, não existem muitas diferenças, com exceção do alongamento e da separação da célula por completo, permitindo a formação do septo, sendo que na pseudo-hifa as formações do septo e da constrição coincidem no mesmo ponto. A formação da hifa verdadeira é mais distinta, a partir da fase leveduriforme surge o tubo germinativo antes do ciclo celular, logo há a formação do primeiro septo entre o alongamento do broto e não entre a célula-mãe e a célula-filha, como nas leveduras e pseudo-hifas. A primeira divisão nuclear não ocorre entre a célula-mãe e a célula-filha, como nas leveduras e pseudo-hifas, pois o núcleo migra para fora da célula-mãe e divide-se no prolongamento, logo finda a mitose e instala-se o septo no tubo germinativo^{7,9}.

Em *C. albicans*, a orientação do tubo germinativo em estado leveduriforme e pseudo-hifa é determinada pelo polarissoma (complexo de proteínas envolvidas na orientação do crescimento do tubo germinativo), enquanto na formação do tubo germinativo de hifa verdadeira a orientação é determinada tanto pelo polarissoma como pelo *spitzenkorper* (estrutura responsável pelo crescimento e desenvolvimento polarizado encontrada apenas em hifas verdadeiras)^{9,10}.

Clamidoconídios (clamidosporos) são estruturas de resistência encontradas em *C. albicans*, são formadas quando o fungo se encontra em um local onde não há todos os nutrientes necessários para seu desenvolvimento, como por exemplo, meios de cultura feitos à base de arroz e milho, como o industrializado *corn meal*. A formação de clamidoconídios sob condições específicas é uma das maneiras eficientes de se distinguir *C. albicans* de *C. dubliniensis*⁹.

O fenômeno de *switching* tem sido muito investigado nos últimos anos em *C. albicans*. Esse fenômeno entre células brancas e opacas, inicialmente identificado como uma transição celular, está limitado a apenas algumas linhagens. As células leveduriformes “brancas” são ovóides e formam colônias geralmente de cor creme. As células leveduriformes “opacas” são alongadas e formam colônias acinzentadas. Recentes evidências estabeleceram que este fenômeno está ligado à “sexualidade” de *C. albicans*, que requer genes homocigotos para o *locus* MTL. A diferença não fica somente na morfologia; células leveduriformes “brancas” possuem estilo de vida fermentativo, enquanto células leveduriformes “opacas” mostram características de metabolismo oxidativo^{9,11,12}.

De Comensal a Patógeno

Numerosos fatores contribuem para as infecções fúngicas, dentre os quais podemos destacar: 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 outros¹³.

Os microrganismos comensais tornam-se patogênicos caso ocorram alterações nos mecanismos de defesa do hospedeiro (imunodepressão) ou o comprometimento de barreiras anatômicas secundárias, como queimaduras ou procedimentos médicos invasivos. Alterações dos mecanismos de defesa do hospedeiro podem ser decorrentes de mudanças fisiológicas características da infância (prematuridade) e do envelhecimento ou, mais frequentemente, associadas a doenças degenerativas, neoplásicas, imunodeficiências congênitas ou adquiridas e imunodepressão induzida por atos médicos⁵.

C. albicans tem sucesso em ambos os casos, como comensal e como patógeno em hospedeiros humanos e animais, podendo colonizar em larga extensão diferentes sítios anatômicos. A transição do estado comensal para “parasita” requer um hospedeiro suscetível, mas também um processo de ativação. A expressão gênica de *C. albicans* é regulada por uma interação entre hospedeiro e patógeno. Programas transcricionais associados à transformação de estado leveduriforme para estado filamentosos contribuem também para a invasão no hospedeiro. Isto não é apenas o primeiro passo para a transição de comensal a “agressor”, mas prepara a *Candida* para os subsequentes passos da infecção¹⁴.

Apesar de uma morfologia flexível ser uma contribuição para a virulência fúngica, nenhum dado molecular deixou claro e estabelecido que a morfogênese fúngica junto com outros fatores de virulência, nem as formas específicas de *Candida*, são consideradas absolutamente indicativas de saprofitismo ou infecção em determinado sítio no hospedeiro. A adaptação do fungo *in vivo* provavelmente reflete sua variabilidade frente a microambientes e à natureza em que esses oportunistas sobrevivem¹⁵.

Enquanto a hifa é a morfologia que melhor transpõe barreiras, devido ao seu desenvolvimento filamentosos, a fase leveduriforme, por sua morfologia arredondada, é a melhor para a disseminação eficiente. Em geral, a forma de levedura predomina durante a colonização no hospedeiro sadio, enquanto as hifas surgem frente a deficiência do sistema imune. Portanto, ambas as formas são de grande importância na patogênese, uma vez que elas são requeridas em diferentes situações no hospedeiro¹⁶.

A patogênese da candidíase é facilitada por vários fatores de virulência envolvidos em funções, tais como: 1. aderência às células do hospedeiro pelas adesinas, como por exemplo a família do gene *ALS* (*agglutinin-like sequence*) em *C. albicans*, que codifica diferentes glicoproteínas de superfície celular implicadas no processo de adesão em superfícies do hospedeiro¹⁷; 2. morfogênese (dimorfismo fúngico), levedura, pseudo-hifa, hifa verdadeira e clamidoconídios^{7,17,18}; 3. variação fenotípica (tipo conjugante sexuado, fenômeno de *switching*)^{11,12,17}; 4. sobrevivência dentro de fagócitos¹⁹; 5. modulação do sistema imune, mananas e manoproteínas são capazes de regular (ativar e desativar) a ação das defesas do hospedeiro²⁰; 6. adaptação ao ambiente oxidativo, determinada pelo genoma selvagem de *C. albicans*, em que genes são temporariamente induzidos ou reprimidos em função do óxido nítrico²¹;

7. sequestro de ferro, principalmente na candidíase hematogênica, em que é capaz de adquirir (*C. albicans*) o ferro a partir da transferrina²²; 8. variação de temperatura e do pH, componentes cruciais para adaptação a diferentes sítios no hospedeiro^{23,24}; 9. toxinas (cândida-toxina)²⁵; e 10. enzimas hidrolíticas, as principais enzimas produzidas são as proteinases, que hidrolisam ligações peptídicas, e as fosfolipases, que hidrolisam os fosfoglicerídeos¹⁷.

Sabe-se que nenhum fator de virulência é dominante, ou seja, a patogênese depende de uma expressão coordenada de múltiplos genes de uma forma apropriada para as condições do sítio de infecção e fatores ligados ao hospedeiro. Considerando-se que as condições diferem muito nos diversos sítios de infecção, é bem provável que genes selecionados associados à virulência sejam importantes para tipos específicos de candidíase. Mas essa hipótese não tem sido muito avaliada. Além disso, a extensão com que os fatores de virulência contribuem para a colonização ou para o processo de doença não está definitivamente esclarecida²⁶.

Espécies do Gênero *Candida*

Nos últimos anos, vem aumentando o número de micoses causadas por espécies de *Candida* não *albicans*. Em 1963, eram conhecidas apenas cinco espécies de *Candida* como causadoras de doenças em humanos, incluindo *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. stellatoidea* (*C. albicans* var. *stellatoidea*) e *C. guilliermondii*. Em 2003, Colombo e Guimarães⁵ relataram que até aquele momento eram conhecidas cerca de 17 espécies de *Candida* (gênero com quase 200 espécies conhecidas) causadoras de micoses superficiais ou invasivas em seres humanos. As principais espécies de interesse clínico são: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* e *C. lusitaniae*. Entretanto, tem sido progressivo o relato de casos de doenças superficiais e invasivas relacionadas a espécies emergentes de *Candida*, envolvendo isolamentos de *C. dubliniensis*, *C. kefyr*, *C. rugosa*, *C. famata*, *C. utilis*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. inconspicua*, dentre outras^{5,27}.

As espécies do gênero *Candida*, segundo a taxonomia, localizam-se em: Reino Fungi, Filo Ascomycota, Classe Saccharomycetes, Ordem Saccharomycetales, Família Saccharomycetaceae²⁸. A seguir, descrevemos um resumo das principais espécies patogênicas, incluindo as emergentes.

Candida albicans

C. albicans é, sem dúvida alguma, a espécie mais frequentemente isolada de infecções superficiais e invasivas em diversos sítios anatômicos e como causa de candidíase em todas as partes do mundo. É a espécie de *Candida* com maior conhecimento patogênico, devido à diversidade de fatores de virulência descobertos. Habitualmente se considera que a origem de *C. albicans* causadora de infecções seja a microbiota do trato digestório humano (organismo comensal), porém diversos casos têm sido relatados de forma horizontal. *C. albicans* foi o primeiro fungo zoopatogênico que teve o seu genoma sequenciado (organismo diploide com oito pares de cromossomos), o que possibilita uma variedade de experimentos e, por conseguinte, um grande avanço na biologia deste fungo, principalmente na expressão dos genes. Esta espécie é naturalmente sensível a todas as drogas antifúngicas de uso sistêmico, mas casos de resistência adquirida a azólicos são conhecidos em pacientes expostos prolongadamente a estes medicamentos. Quanto à resistência a anfotericina B, os relatos são mínimos^{5,29,30}.

Candida ciferrii

C. ciferrii é uma levedura cujo estado teleomorfo corresponde ao *Stephanoascus ciferrii*. A assimilação de inositol é uma característica quase exclusiva desta espécie, compartilhada com poucas deste mesmo gênero, como *Candida curvata* e *Candida hellenica* (leveduras de origem ambiental), e com outros gêneros como *Cryptococcus* e *Trichosporon*, dos quais se diferencia facilmente pela hidrólise da ureia. *C. ciferrii* pode ser isolada do solo e de animais, sendo que a primeira descrição dessa levedura foi realizada em 1965. No ser humano já foram descritos casos de onicomioses, candidemias, infecções em imunodeprimidos e uma forma disseminada em um paciente com leucemia mieloide aguda. Relatos de casos demonstram que *C. ciferrii* é resistente ao fluconazol³¹⁻³³.

Candida dubliniensis

C. dubliniensis (identificada em 1995 em Dublin, Irlanda) é uma espécie de levedura patogênica fenotípica, genética e filogeneticamente semelhante à *C. albicans*. Apesar de serem bem próximas, a *C. albicans* é significativamente mais patogênica. *C. dubliniensis* é comumente associada a mucosa oral, pacientes com infecções pelo HIV e paciente diabéticos, embora seja identificada como comensal em cavidade oral de uma minoria de indivíduos saudáveis. Apesar de pacientes com infecções sistêmicas por *C. dubliniensis* terem se recuperado, este incidente por *C. albicans* está bem longe de acontecer. *C. dubliniensis* é responsável por cerca de 2% das candidemias. As razões pela grande diferença entre a virulência de *C. dubliniensis* e *C. albicans* são alvos de investigações detalhadas (modelos de estudos com animais); recentemente se observou que *C. dubliniensis* tem a capacidade reduzida de produzir hifas, resultando assim em menores níveis de colonização e invasão tecidual³⁴⁻³⁶.

Em estudo realizado com 548 amostras armazenadas no banco de leveduras do Laboratório Especial de Micologia, UNIFESP, verificou-se que 2% das amostras armazenadas originalmente como *C. albicans* eram na verdade *C. dubliniensis*. A diferença entre ambas as espécies se faz por provas de assimilação de carboidratos, temperatura de crescimento, coloração das colônias no meio chromagar *Candida* (para alguns autores, diferentes tons de verde sugerem a distinção entre elas), produção de clamidosporos, diferenças antigênicas e por sequências de DNA, dentre outras. *C. dubliniensis* tem maior facilidade em desenvolver resistência a azólicos^{5,37}.

Candida famata

C. famata (também conhecida como *Debaryomyces hansenii* e *Torulopsis candida*) é usualmente encontrada em alguns alimentos, incluindo laticínios. *C. famata* é um patógeno oportunista que habita a cavidade oral do homem como comensal. Antes se pensava que *C. famata* não fosse patogênica para os seres humanos, todavia, casos clínicos desta levedura têm sido relatados como onicomioses, fungemias, alveolites, peritonites, endoftalmite (retinopatia), infecções no mediastino e no sistema nervoso central. Diferentes pesquisas em fungemias humanas revelaram que *C. famata* é responsável por 0,2 a 2% do total de casos. Em comparação com *C. albicans*, *C. famata* é menos suscetível aos azólicos³⁸⁻⁴⁰.

Candida glabrata

C. glabrata pode ser considerada como saprófita e não patogênica na microbiota normal de indivíduos saudáveis, porém nas duas

últimas décadas, como consequência de drogas imunodepressoras e com o advento da aids, *C. glabrata* aumentou significativamente como agente de infecções em seres humanos, chegando a ser o segundo ou terceiro patógeno em casos de candidíases, principalmente em ambientes hospitalares. Comparando-se a mortalidade entre outras espécies de *Candida* não *albicans*, a da *C. glabrata* é relativamente alta. Mais especificamente a mortalidade é em torno de 50% em pacientes com câncer e 100% quando em complicações de transplante de medula óssea. De forma surpreendente, apesar de uma alta taxa de mortalidade, *C. glabrata* demonstra uma baixa virulência em modelos de infecções com animais. *C. glabrata* emerge como um notável agente patogênico de mucosa oral e pode promover infecção concomitante com *C. albicans* e, em paciente com câncer ou HIV-positivo, associada à infecção orofaríngea, pode ser mais severa e mais difícil de ser tratada que infecções por *C. albicans*^{41,42}.

C. glabrata, em relação a outras espécies de *Candida*, não é um fungo dimórfico, apresenta-se como blastoconídio tanto no ambiente como quando patógeno, e especialmente não forma pseudo-hifas em temperaturas acima de 37°C. Os blastoconídios de *C. glabrata* são menores que os de *C. albicans*, porém quando em meio de Sabouraud, formam colônias homogêneas, brilhantes, de coloração creme, como qualquer outra espécie de *Candida*⁴³.

Isolados clínicos de *C. glabrata* apresentam menor sensibilidade ao fluconazol, consequentemente, um aumento nos índices de colonização e infecção por *C. glabrata* tem sido observado em diferentes grupos de pacientes com exposição prolongada ao fluconazol. Além dos problemas terapêuticos de infecções por *C. glabrata* associados aos azólicos, estudos mostram uma menor sensibilidade também para anfotericina B. Na verdade, já havia sido descrito que infecções por *C. glabrata* podem ocorrer em pacientes previamente expostos a anfotericina B. Outro aspecto sobre a epidemiologia deste patógeno é sua maior ocorrência em pacientes idosos^{5,44,45}.

Candida guilliermondii

Infecções por *C. guilliermondii* (levedura haploide e comensal humana) ainda não são frequentes, porém é um agente de candidíase que vem sendo descrito como emergente. Muitos casos de infecção por *C. guilliermondii* estão associados a onicomioses, pacientes com câncer, neutropênicos, pacientes acometidos de cirurgias, transplantes, e em pacientes em tratamento intensivo. Muitas linhagens de *C. guilliermondii* são morfológica e bioquimicamente semelhantes à *C. famata*, e métodos baseados em ácido nucleico são utilizados para distinguir as duas espécies. Recentemente, *C. guilliermondii* foi subdividida em mais duas espécies, *C. fermentati* e *C. carpophila*, sendo que estas três espécies são bioquimicamente indistinguíveis. Globalmente, *C. guilliermondii* ocorre em 2% dos casos de candidemia, todavia em determinadas regiões geográficas como Itália, Índia e Brasil, este índice pode chegar a 10% dos casos⁴⁶⁻⁴⁸.

O tratamento pode apresentar problemas, sobretudo para imunodeprimidos, pois uma grande porcentagem de linhagens vem diminuindo em sensibilidade para várias classes de agentes antifúngicos (principalmente o fluconazol e o itraconazol). Para alguns autores, *C. guilliermondii* demonstra semelhança com *C. lusitanae in vitro* na resistência para o fluconazol e a anfotericina B. Caspofungina e micafungina são fungicidas e pouco se conhece sua atividade contra *C. guilliermondii*^{49,50}.

Candida haemulonii

C. haemulonii foi originalmente descoberta em 1962, a partir do intestino de *Haemulon scirus*, um trematódeo. Na sequência, esta espécie foi isolada da pele de golfinhos e da água do mar da costa de Portugal, e esteve associada a uma epidemia em laboratórios que mantinham adultos de *Ornithodoros moubata*, um ácaro, na República Tcheca. O primeiro isolado humano ocorreu em 1984, do sangue de um paciente que dependia de hemodiálise devido a sua insuficiência renal, e que faleceu apesar de terapia com anfotericina B e 5-fluorocitosina. Posteriormente, dois casos de fungemia por *C. haemulonii* foram reportados em pacientes com câncer (1986, na França) e anemia megaloblástica (2002, na Argentina). Recentemente, isolou-se este fungo do sangue e cateter de um paciente pediátrico com câncer e de pacientes diabéticas e não diabéticas com candidíase vaginal. Após estes relatos, *C. haemulonii* tem sido responsável por onicomicoses, paroníquias e candidíase vaginal em pacientes debilitados em geral. A identificação de *C. haemulonii* é complicada devido à semelhança fenotípica com *C. famata* e *C. guilliermondii*. Os isolados de *C. haemulonii* demonstraram um aumento na resistência para fluconazol, itraconazol e anfotericina B, porém são suscetíveis a voriconazol, 5-fluorocitosina e caspofungina^{51,52}.

Em 1993, Lehmann *et al.*⁵³ estudaram 25 isolados clínicos de *C. haemulonii* e descreveram dois grupos geneticamente distintos com base no perfil isoenzimático, no parentesco ao nível de DNA e em características fisiológicas, sugerindo assim um complexo *C. haemulonii*. Recentemente, em 2006, Sugita *et al.*⁵⁴ descreveram uma espécie nova, *C. pseudo-haemulonii*, que foi isolada do sangue de um paciente na Tailândia, isolado este que foi resistente à anfotericina B e aos derivados azólicos. Em 2007, Khan *et al.*⁵² descreveram fungemias por *C. haemulonii* em sete neonatos no Kuwait, resistentes a anfotericina B, fluconazol e itraconazol. Estes dois últimos autores demonstram a alta emergência de *C. haemulonii* como patógeno oportunista em pacientes imunodeprimidos.

Candida inconspicua

C. inconspicua é relatada em pacientes imunodeprimidos com infecções virais, infecções orais ou esofágicas, infecções vaginais e em pacientes com *diabetes mellitus*. *C. inconspicua* não está associada a pacientes com câncer⁵⁵.

Em 2005, Majoros *et al.*⁵⁶⁻⁵⁸, em três diferentes trabalhos com isolados de *C. inconspicua*, testaram fluconazol, anfotericina B, 5-fluorocitosina e caspofungina por diferentes métodos. Para o fluconazol observou-se uma alta suscetibilidade aos diversos métodos empregados. Para a anfotericina B, a maioria dos resultados foi resistente. Para a 5-fluorocitosina, todos os isolados foram suscetíveis, e para a caspofungina observou-se uma ótima suscetibilidade.

Candida kefyr

C. kefyr, antigamente conhecida como *C. pseudotropicalis* (porém muitos trabalhos ainda são publicados com este nome), é comumente encontrada em certos produtos industrializados, principalmente laticínios. Como nativo da microbiota humana e como patógeno, *C. kefyr* é extremamente rara, podendo causar fungemias, esofagites e ocorrer em pacientes imunodeprimidos com câncer, doenças hematogênicas e leucemias⁵⁹⁻⁶².

Candida krusei

C. krusei tem sido reconhecida como um patógeno fúngico resistente a um amplo repertório de antifúngicos, principalmente devido a sua resistência intrínseca ao fluconazol, combinada com a baixa sensibilidade para anfotericina B e a 5-fluorocitosina. Muitos autores têm reportado um avanço em infecções por *C. krusei* entre pacientes que receberam terapia com fluconazol e anfotericina B. O fenótipo de multirresistência exibido por *C. krusei* é um problema para o tratamento de pacientes em geral, principalmente grupos comprometidos (neutropênicos, com hanseníase, com leucemia, HIV-positivo, dentre outros) e fungemias. O voriconazol é usado com sucesso em infecções por *C. krusei*, e o grupo de antifúngicos equinocandinas (caspofungina, anidulafungina e micafungina) tem demonstrado excelente atividade *in vitro*. Todavia, autores vêm relatando uma diminuição da sensibilidade para o voriconazol e as equinocandinas. *C. krusei* apresenta uma plasticidade com respeito a desenvolver resistência a antifúngicos, e assim como a *C. glabrata*, é considerada uma importante espécie a ser monitorada com relação à resistência antifúngica⁶³⁻⁶⁷.

Candida lipolytica

C. lipolytica não é um agente frequente de infecção oportunista. Organismo ubíquo, tem sido isolado de carnes refrigeradas, derivados de petróleo, materiais de agricultura, plantas e solo. Quando patógeno, é encontrada na cavidade oral, nos pulmões (secreção de brônquios), na urina, no esôfago, no trato genital feminino, e nos intestinos. *C. lipolytica* pode causar candidemia associada a cateter, e estudos comparativos de virulência feitos em camundongos (observou-se ausência de mortalidade e de lesões viscerais) com *C. albicans* demonstraram que *C. lipolytica* possui menor virulência, podendo gerar infecções assintomáticas. Estudos prévios demonstram que *C. lipolytica* é suscetível a anfotericina B e aos derivados azólicos⁶⁸⁻⁷⁰.

Candida lusitanae

C. lusitanae é uma espécie de levedura que não é frequentemente encontrada como comensal humana, e quando encontrada (pele, trato respiratório, gastrointestinal e urogenital) é isolada em menos de 1% das amostras nosocomiais, chegando a 2% das fungemias. Desenvolve resistência a anfotericina B durante terapias (alguns autores sustentam que a elevada resistência à anfotericina B seja uma das formas de se distinguir *C. lusitanae* de outras espécies de *Candida*), e o mecanismo genético deste fenômeno ainda é desconhecido, porém esta espécie é sensível ao fluconazol. O fenômeno de *switching* é encontrado em *C. lusitanae*, assim como em outras espécies de *Candida*, como *C. albicans* e *C. glabrata*, possibilitando assim ao organismo adaptar-se a diferentes sítios no hospedeiro e também selecionar genes que podem estar relacionados à resistência antifúngica^{71,72}.

Em 2003, Noel *et al.*⁷³, em um estudo *in vitro*, observou uma interação entre a 5-fluorocitosina e o fluconazol em 60 isolados clínicos de *C. lusitanae*. As amostras demonstraram ser resistentes a 5-fluorocitosina e sensíveis ao fluconazol em experimentos separados. A resistência ao fluconazol ocorreu somente na presença de altas concentrações de 5-fluorocitosina. Quando as células resistentes ao fluconazol na presença de 5-fluorocitosina foram expostas somente ao fluconazol, a sensibilidade foi restabelecida.

A hipótese dos autores foi de que a 5-fluorocitosina se comportou como um inibidor competitivo do transportador do fluconazol, e que este mecanismo pode manifestar-se em outras espécies do gênero *Candida*.

C. lusitanae é uma das espécies haploides do gênero *Candida* que tem o seu ciclo sexuado conhecido. A morfologia e a fisiologia de *C. lusitanae* é comparada com *C. pulcherrima*, e isto não é incluído no banco de dados de sistemas de identificação, logo muitas espécies tidas como *C. lusitanae* podem ser *C. pulcherrima*⁷⁴.

Candida norvegensis

Infecções por *C. norvegensis* não são comuns. O primeiro isolado foi na Noruega, em três pacientes com asma, aproximadamente 70 anos atrás. O primeiro caso verificado de infecção clínica ocorreu em 1990⁷⁵, quando um quadro de doença invasiva, em paciente imunodeprimido devido a transplante renal, culminou em peritonite. Dois novos casos (de um total de sete pacientes) de infecção por *C. norvegensis* apareceram em 1996. Trinta e cinco isolados de *C. norvegensis* num período de 25 anos foram identificados na Dinamarca; espécies de *C. norvegensis* são mais frequentemente isoladas (trato respiratório, orofaringe e genital) na Dinamarca e Noruega, do que em outros locais⁷⁶.

C. norvegensis pode ser de difícil identificação quando em presença de *C. inconspicua* e *C. krusei*. De acordo com a bioquímica, *C. norvegensis* hidrolisa a esculina, enquanto a *C. inconspicua* e a *C. krusei*, não. A identificação por métodos tradicionais pode ser contraditória, salvo por análise de DNA. Estudos mostram que *C. norvegensis* pode tornar-se resistente a anfotericina B, a 5-fluorocitosina, e à maioria dos derivados azólicos^{77,78}.

Candida parapsilosis

C. parapsilosis é um microrganismo ubíquo comumente isolado do ambiente no solo, na água e nas plantas⁷⁹. Esta espécie emerge como um importante patógeno nosocomial (comensal, quando em indivíduo sadio) associada a cateteres, com manifestações clínicas que incluem fungemias, endocardites, endoftalmites, artrites e peritonites, e estas infecções usualmente ocorrem em associação a procedimentos invasivos ou dispositivos protéticos. Em alguns hospitais infantis, *C. parapsilosis* torna-se predominante em candidemias. Esta espécie é mais frequente em infecções na corrente sanguínea, sobretudo em neonatos, pacientes transplantados, associadas a cateteres, e pacientes que recebem nutrição parenteral e prévia terapia antifúngica. A habilidade de produção de biofilmes está intimamente ligada à doença, e é morfologicamente diferente de *C. albicans*. Em estudos recentes, *C. parapsilosis* pode-se dividir em três grupos distintos (*C. parapsilosis*, *C. orthopsilosis* e *C. metapsilosis*) com base em diversos critérios, incluindo análise de DNA, eletroforese de isoenzimas, eletroforese de cariótipos, morfotipos, sequências de DNA mitocondrial, habilidade de produção de biofilmes, dentre outras. Isolados clínicos desta espécie são sensíveis a anfotericina B e aos derivados azólicos^{5,80-83}.

Candida rugosa

Embora seja raro um caso de infecção fúngica invasiva, *C. rugosa* é citada como um possível patógeno fúngico emergente. Fungemia devida a esta espécie de *Candida* foi reconhecida antes de

1985, quando contaminações por meio de cateteres foram relatadas em duas diferentes instituições nos Estados Unidos. Em sequência, 15 episódios de candidemia por *C. rugosa* foram relatados em pacientes que recebiam tratamento tóxico com nistatina em outro hospital dos Estados Unidos, episódios estes que se mostraram resistentes a nistatina e tiveram a sensibilidade diminuída à anfotericina B e ao fluconazol. Recentemente, seis episódios de candidemia causada por *C. rugosa* foram reportados no Brasil, e em sequência, 44% de 32 episódios consecutivos de fungemia foram localizados em hospitais brasileiros. *C. rugosa* coloniza frequentemente pacientes de alto risco e exibe uma redução da sensibilidade a polienicos e ao fluconazol, podendo ser transmissível de pessoa a pessoa no ambiente hospitalar, e endêmica, em certas instituições^{84,85}.

Lipases de *C. rugosa* (antigamente conhecida como *C. cylindracea*) são versáteis biocatalisadores que catalisam hidrólises, alcoólises, reações de esterificação e transesterificação de triacilgliceróis em outros ésteres hidrofóbicos. Isto é amplamente aplicado em uma variedade de biotecnologias na indústria farmacêutica e na de alimentos, como agentes flavorizantes⁸⁶⁻⁸⁸.

Candida stellatoidea

C. stellatoidea é vista por alguns autores como sinônima de *C. albicans*, enquanto para outros é apenas uma variação dentro da mesma espécie. Estudos mostram que *C. stellatoidea* é dividida em dois cariótipos (tipos I e II), possuindo assim propriedades similares aos sorotipos B e A de *C. albicans*, respectivamente; dentre uma dessas propriedades semelhantes, temos a produção de mananas⁸⁹. *C. albicans* difere de *C. stellatoidea* por três nucleotídeos e um aminoácido na sequência do gene do citocromo b⁹⁰.

Outros autores dividem *C. albicans* em quatro sorotipos, A, B, C e D, sendo que o sorotipo C é formado pela união dos sorotipos A e B, e o sorotipo D na verdade é *C. dubliniensis*. Uma correlação entre a sensibilidade antifúngica também é vista neste grupo (*C. albicans*, *C. stellatoidea* e *C. dubliniensis*), gerando assim comportamentos semelhantes⁹¹.

Isolados de *C. stellatoidea* podem ser encontrados em vaginites sintomáticas ou assintomáticas, na cavidade oral, urina, em pacientes que sofreram procedimentos cirúrgicos e pacientes com endocardites. Antes da descoberta dos dois sorotipos de *C. stellatoidea*, esta espécie era diferenciada de *C. albicans* pela perda da assimilação da sacarose. O sorotipo II de *C. stellatoidea* é considerado sacarose-negativo, e para alguns autores um mutante de *C. albicans*, e somente o tipo I seria considerado *C. stellatoidea*. Há autores que não concordam com o status de espécie para *C. stellatoidea*, pois em seus estudos esta diferença seria em apenas dois pares de bases^{91,92}.

Candida tropicalis

Recentes estudos comprovam que *C. tropicalis*, (levedura diploide de reprodução assexuada) é a segunda ou terceira na causa de candidemias em adultos, especialmente em pacientes com linfoma, leucemia, complicações hematológicas malignas, *diabetes mellitus* e câncer. Em contraste, é raro encontrar esta espécie em neonatos (colonização mucocutânea), porém o potencial de transmissão nosocomial é considerado. Diferentemente de *C. albicans*, que está associada à microbiota, a detecção de *C. tropicalis* é associada à infecção. *C. tropicalis* apresenta-se mais virulenta que *C. albicans* em pacientes com complicações hematológicas malignas

e infecções disseminadas, portanto, com uma alta taxa de mortalidade. Entre adultos com ou sem câncer, infecções sistêmicas por *C. tropicalis* estão associadas a taxas mais altas de mortalidade e disseminação do que por infecções devidas a *C. parapsilosis*. *C. tropicalis* é frequentemente sensível a derivados polienicos e azólicos, porém em geral é resistente a 5-fluorocitosina⁹³⁻⁹⁵.

Candida utilis

C. utilis é uma levedura amplamente empregada na indústria, principalmente em reações de fermentação não alcoólica, resultando assim em diversos compostos orgânicos (certos aminoácidos e enzimas), como por exemplo, o acetaldeído. *C. utilis* é capaz de utilizar álcoois como fonte de carbono. Como patógeno, é extremamente rara em fungemias (de baixa virulência, não acomete indivíduos imunocompetentes, podendo ser encontrada no trato digestivo de pacientes hospitalizados), e em cultura gera um distinto aroma que se assemelha ao de pera⁹⁶⁻⁹⁹.

Segundo a literatura, o primeiro caso de infecção por *C. utilis* ocorreu na década de 1980, em um paciente neutropênico com HIV, associado ao uso de cateter; o segundo caso foi descrito por Bougnoux *et al.*⁹⁶, em 1993, em paciente hospitalizado não neutropênico, não aidético e não associado a cateter. Em 1999, Hazen *et al.*⁹⁸ descreveram um caso de infecção nosocomial (crônico em unidade de tratamento intensivo) por *C. utilis* no trato urinário (com presença de piúria) de um paciente idoso. A candidíase persistiu por um período de 3 anos.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O tipo e a qualidade da amostra biológica, submetida ao laboratório de micologia, são fatores importantes no sucesso do isolamento e na identificação do agente etiológico. A assepsia antes da coleta e a quantidade da amostra são fatores básicos para o sucesso do diagnóstico fúngico por leveduras do gênero *Candida*¹⁰⁰.

Procedimentos para a coleta de amostras são estabelecidos de acordo com a sintomatologia clínica, a exemplo temos os fragmentos de pele e unhas, raspados de mucosa oral, vaginal ou anal, secreção do trato respiratório, sangue, líquido, urina, fezes, dentre outros. Independentemente da amostra, lesões com suspeita de leveduras do gênero *Candida* devem seguir as etapas descritas a seguir, porém alguns laboratórios de micologia não fazem de rotina a identificação por espécie, limitando-se apenas ao gênero¹⁰⁰.

Exame direto: é usado para pele, unha, tecidos obtidos por biópsia, exsudatos espessos e outros materiais densos. Coloca-se uma gota de KOH (aquoso a 20%) em uma lâmina de microscopia, e sobre esta, uma porção da amostra a ser examinada. Cobre-se a preparação com uma lamínula e, para intensificar a clarificação, a mistura é aquecida ligeiramente, sobre a chama de um bico de Bunsen, sem deixar ferver, e após 20 minutos em microscópio óptico comum, observa-se inicialmente com objetiva de 10 x, seguida da de 40 x. O exame direto visa à observação de blastoconídios e pseudo-hifas. Em alguns casos, dependendo da amostra, pode-se usar as colorações de Gram, Giemsa, PAS, dentre outras¹⁰⁰.

Cultura em ágar Sabouraud e ágar Mycosel: a amostra biológica, além do processamento para evidenciação pelo exame direto, deverá ser utilizada para isolamento do agente etiológico e observação da macromorfologia. Para tanto, deverá ser semeada sobre

a superfície do meio de cultura sólido, podendo ser em tubos ou placas de Petri. Espécies do gênero *Candida* tendem a apresentar coloração branca ou creme, em colônias leveduriformes homogêneas de textura cremosa e superfície lisa¹⁰⁰.

Prova do tubo germinativo: a partir de uma alçada da colônia isolada, é feita uma suspensão em tubo de ensaio contendo 0,5 mL de soro humano (pode-se usar também soro estéril de bovino, cavalo ou coelho). Incuba-se a 37°C durante período máximo de 2 a 3 horas. Este prazo é importante porque, após esse período, outras espécies de *Candida*, além de *C. albicans*, formam também tubo germinativo. Depositar, então, uma gota da suspensão sobre lâmina, cobrir com lamínula e examinar ao microscópio óptico com objetiva de 40 x. A presença de tubo germinativo, na forma de pequeno filamento que brota do blastoconídio, sem formar constricção com a célula-mãe, permite a identificação presuntiva de *C. albicans*^{100,101}.

Prova do microcultivo: possibilita o estudo micromorfológico das leveduras em meio ágar-fubá-Tween 80. A técnica baseia-se no princípio de que a incubação neste meio estimula a produção de conídios e filamentação, sendo possível sugerir a espécie através do estudo da presença e disposição dos blastoconídios e pseudo-hifas (método de Dalmay). A presença de pseudo-hifas e hifas hialinas, septadas e ramificadas é característica do gênero *Candida*, e se houver formação de clamidósporos (clamidoconídios), indica *C. albicans*¹⁰⁰⁻¹⁰².

Chromagar Candida: meio de isolamento cromogênico que possibilita a identificação presuntiva das espécies do gênero *Candida*, como também facilita o reconhecimento de culturas mistas. Seu princípio é a produção de cor nas colônias, por reações enzimáticas específicas, com um substrato cromogênico do meio. *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. krusei* geram, respectivamente, colônias de coloração verde, azul e rosa rugosa, e as demais, coloração branca a rosa¹⁰³.

Provas bioquímicas: são divididas em assimilação (auxanograma) e fermentação (zimograma). No auxanograma, diferentes fontes de carbono mais as de nitrogênio são dispostas em alíquotas sobre a placa de Petri onde a levedura foi semeada previamente. Após incubação à temperatura ambiente ou 25°C, pelo período de 1 semana, a levedura irá assimilar e crescer ou não em volta de determinadas fontes, de acordo com o metabolismo característico da sua espécie. A leitura é feita pelo halo de turvação resultante do crescimento, e indica prova de assimilação positiva para a respectiva fonte. Para o zimograma, diversas fontes de carboidratos são colocadas em tubos respectivos, contendo meio básico líquido. A levedura é semeada em cada tubo e após um período de até 15 dias a 25°C, a fermentação é revelada por formação de bolhas de gás, observadas dentro de tubos de Durham, colocados previamente, durante a preparação do meio básico. Os resultados do auxanograma e do zimograma são comparados a tabelas existentes na bibliografia, assim diferentes espécies possuem distintos perfis de assimilação e fermentação¹⁰⁰.

Sistemas manuais e automatizados: baseiam-se, essencialmente, em provas de assimilação de carboidratos, porém os fabricantes, em geral, recomendam a realização de provas adicionais, como análise macro e micromorfológica. Os sistemas manuais mais conhecidos são o API 20 AUX®, o ID 32C®, e o AUXACOLOR®. Esses sistemas consistem em galerias plásticas contendo microcúpu-las com carboidratos desidratados, onde se inocula a suspensão da levedura e incuba-se sob temperatura e tempo adequados, e as pro-

vas positivas podem ser traduzidas pela turvação das microcúpulas ou pela mudança de sua coloração, sendo o resultado comparado com um banco de dados fornecido pelo fabricante. Os métodos automatizados mais difundidos são o Microscan® e o Vitek®. Trata-se de sistemas controlados por computador, que incubam painéis contendo os substratos desidratados, os quais são reidratados com a suspensão da levedura, e os resultados das provas bioquímicas são automaticamente interpretados¹⁰².

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As formas clínicas podem ser divididas em cutâneo-mucosas, sistêmicas e alérgicas. Na candidíase mucosa, os tecidos mais atingidos são os do trato digestório e as genitálias; na cutânea, as áreas intertriginosas da pele como virilhas, axilas e dobras da pele em geral, interdigitais das mãos e dos pés e as unhas; na sistêmica, a infecção pode atingir diversos órgãos, causando candidíase pulmonar, candidemia, endocardite, nefrite e outros, já a alérgica (candidíase) se caracteriza por diversos quadros, onde se observam lesões cutâneas do tipo vesiculosas a lesões eczematoides. Dependendo da localização, a candidíase pode-se manifestar de diferentes formas^{3,102}.

Candidíase oral

Desde o nascimento, a cavidade oral é colonizada por leveduras do gênero *Candida*, principalmente *C. albicans*. Geralmente esses fungos habitam a mucosa bucal como leveduras saprófitas, constituindo parte da microbiota normal. Porém, sob determinadas condições, podem assumir a forma patogênica invasiva filamentosa, induzindo o aparecimento de lesões que são frequentes em crianças ou pacientes imunodeprimidos⁸.

A candidíase oral não é uma enfermidade mortal, mesmo que, ao provocar moléstias de diferentes níveis, compromete o paladar e a deglutição, levando a uma diminuição do apetite, principalmente nos casos de pacientes HIV-positivo ou pacientes hospitalizados e idosos. A candidíase oral é a porta de entrada para complicações da candidíase do tipo orofaríngeas, esofágicas, laringeas e sistêmicas¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

A candidíase oral foi descrita como doença associada no primeiro caso de aids publicado, e constitui a infecção fúngica mais frequente nos pacientes HIV-positivo^{107,108}. Considera-se que até 90% dos indivíduos infectados pelo HIV sofrerão pelo menos um episódio de candidíase orofaríngea^{104,109}.

A forma de pseudomembrana (conhecida no Brasil com a denominação popular de “sapinho”) é a apresentação mais conhecida, caracterizada por uma pseudomembrana de coloração do branco ao creme que, quando removida, apresenta fundo avermelhado. No entanto, outras formas clínicas como a eritematosa e a queilite angular, associadas à *Candida*, são também frequentes na atualidade¹⁰⁴.

Espécies de *Candida* apresentam características acidogênicas e heterofermentativas, particularmente sob condições ricas em carboidrato. O desenvolvimento da *Candida* na presença da saliva é acompanhado de um rápido declive no pH de 7,5 a 3,2 em 48 horas, e a maioria dos componentes ácidos da saliva como são piruvatos e acetatos, mantém este pH baixo¹⁰⁹.

A candidíase bucal pode ser causada por diferentes espécies do gênero *Candida*, entre elas *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. inconspicua*, *C.*

guilliermondii, dentre outras. A quantidade de leveduras na lesão é geralmente alta e, frequentemente, mais de uma espécie é isolada; neste caso, o papel de determinada espécie na etiologia da doença é de difícil avaliação^{104,109,110}. Extremos de idade (recém-nascidos e idosos); uso de próteses dentárias; tabagismo; alterações de barreira de mucosa; trocas de epitélio; alterações salivares; alterações hormonais, alterações nutricionais e imunológicas, são alguns dos fatores que predis põem a candidíase oral¹⁰⁴.

O tratamento da candidíase oral é simples nos pacientes imunocompetentes ou com imunodepressão leve, em que geralmente os antifúngicos tópicos apresentam resultados eficazes. No entanto, nos casos de imunodepressão o problema maior está na alta taxa de recorrências ou recidivas, requerendo a combinação de uma terapia intensiva tanto sistêmica como local. Em alguns casos se inclui propor a possibilidade de instaurar um tratamento profilático com derivados azólicos, como nos pacientes com HIV. Apesar dos excelentes resultados com antifúngicos azólicos orais, encontramos formas clínicas de candidíases orais crônicas rebeldes ao tratamento. A retirada dos fatores predisponentes, combinada com derivados azólicos ou poliênicos (nistatina), é o principal tratamento¹⁰⁴.

Candidíase vulvovaginal

As micoses vulvovaginais foram descritas pela primeira vez por J. S. Wilkinson, em 1949, ao estabelecer uma relação entre a existência de fungos na vagina com a aparição de vaginites. A partir desse relato, os conhecimentos foram evoluindo progressivamente. Atualmente, designamos como vulvovaginites micóticas aquelas provocadas por fungos leveduriformes, já que não são todas as vaginites causadas por espécies pertencentes ao gênero *Candida*, condição que resulta em intensa coceira, odor, prurido, corrimento, ardor ao urinar, eritemas, dispareunia e desconforto vaginal^{27,111,112}.

C. albicans é a mais importante espécie de levedura encontrada no trato genital feminino. Em torno de 20 a 25% das mulheres sadias e completamente sem sintomas são positivas para culturas de *C. albicans*. Cerca de 75% das mulheres adultas tiveram episódios de candidíase vaginal durante a vida, com prevalência de *C. albicans* de 70 a 90%, e cerca de 5% dessas pacientes apresentam episódios de recorrência. A recorrência na candidíase vulvovaginal também denota infecção secundária de outras enfermidades, como *diabetes mellitus*, imunodepressão, terapia hormonal exógena e aids^{113,114}.

C. glabrata está entre 5 a 15% dos casos de segunda espécie mais frequente nas candidíases vulvovaginais. Outras espécies detectadas em infecções ginecológicas com menos frequência são *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis* e *C. krusei*. Neste sentido, durante os últimos anos, vem sendo observado um aumento de detecção de espécies não *albicans* em uma maior taxa de recorrências dos episódios vulvovaginais, e isto se deve ao fato da generalização de terapias inadequadas. A erradicação de *C. albicans* pode causar uma seleção de espécies, como *C. glabrata*, resistentes a diferentes agentes de uso comum²⁷.

Atividade sexual (traumas de mucosa), diferentes tipos de proteção menstrual e substâncias de higiene íntima, uso contínuo de roupas apertadas, peças íntimas de tecidos sintéticos, gravidez, anticoncepcionais orais e o dispositivo intrauterino (DIU), dentre outros, são alguns dos fatores predisponentes para as candidíases vulvovaginais^{115,116}.

A candidíase vulvovaginal é usualmente tratada com derivados imidazólicos tópicos ou sistêmicos, entretanto, é indispensável a remoção dos fatores predisponentes, e que o tratamento seja estendido ao seu parceiro²⁷.

Balanite

A balanite (ou balanopostite, inflamação aguda ou crônica da glândula do pênis) pode ser assintomática, com apenas uma leve coceira, ou sintomática, iniciando-se com vesículas no pênis que evoluem nos casos intensos, gerando placas pseudomembranosas, eritema generalizado, intensa coceira, dor, fissuras, erosões, pústulas superficiais na glândula e no sulco balanoprepucial. As lesões podem-se estender ao escroto e às pregas da pele, com presença de prurido, e em alguns casos, causar uma uretrite transitória. *C. albinas* é a espécie isolada com maior frequência. Existem diversos fatores que predisõem os pacientes a desenvolver a balanite, como relações sexuais com parceiro infectado, recente terapia antibiótica, descontrole no *diabetes mellitus*, sendo comum em homens não circuncidados^{117,118}.

O tratamento convencional da balanite consiste em aplicações tópicas (derivados azólicos e poliênicos) num período de 1 a 2 semanas. Agentes tópicos são complicados pelo contato com a roupa, o que pode levar ao não cumprimento do tratamento pelo paciente. Uma alternativa à terapia tópica seria por via oral, pois terapias orais tendem a ter bons resultados, e o completo cumprimento da mesma é mais acessível ao paciente do que por agentes tópicos¹¹⁸.

Candidíase cutânea

Espécies do gênero *Candida* são frequentemente encontradas como sapróbios, colonizando superfícies de certas membranas e mucosas no homem. Uma variedade de fatores locais e sistêmicos predis põe a infecções fúngicas superficiais. A candidíase cutânea frequentemente ocorre quando há condições de umidade e temperatura, como as dobras da pele, embaixo das fraldas de recém-nascidos, e em climas tropicais ou durante meses de verão. *Diabetes mellitus* e HIV também estão associados a candidíases cutâneas. A candidíase cutânea aguda pode-se apresentar de diferentes formas: intertrigo (localizado nas dobras da pele como axilas, virilha, sulco interglúteo, prega submamária, e em pessoas obesas na prega suprapúbica) produzindo intenso eritema, edema, exudato purulento e pústulas; erosão interdigital; foliculite (infecção do folículo piloso, principalmente em pacientes com HIV); onicomicose e paroníquia, que descreveremos melhor a seguir¹¹⁹⁻¹²².

Em alguns casos, infecções superficiais podem-se tornar severas e de difícil tratamento, produzindo raramente uma desordem conhecida como candidíase mucocutânea crônica, condição caracterizada sobretudo pela deficiência de células T *helper*, situação que consiste em persistentes e recorrentes infecções de membranas mucosas, couro cabeludo, pele e unhas, com uma variedade de manifestações. Infecções orais e vaginais por *Candida* são comumente encontradas em pacientes com candidíase mucocutânea crônica. As lesões típicas na pele são geralmente avermelhadas, sobressaltadas, e com hiperqueratinização, e usualmente não causam dor. Microabscessos na epiderme são comuns na candidíase cutânea aguda, porém raros na candidíase mucocutânea crônica. O envolvimento da unha pode ser severo nesta condição, produzindo acentuado engrossamento, distorção e fragmentação da unha, com inchaço crônico da falange distal^{120,123}.

O papel da imunidade celular no controle da infecção causada por *Candida* tem sido bem demonstrado em modelos experimentais, nos quais a dicotomia da resposta imune do tipo CD4+ Th1 e CD4+ Th2 é considerada um fator importante para a suscetibilidade ou resistência à infecção por *Candida*. Enquanto uma resposta tipo Th1 com produção de IFN- γ e IL-2 está relacionada com a resistência à *Candida*, a resposta tipo Th2, com secreção de IL-4, IL-5 e IL-10, está relacionada com suscetibilidade a este patógeno¹²⁴.

Pacientes com candidíase mucocutânea crônica raramente desenvolvem infecções disseminadas ou invasivas por *Candida* ou outros microrganismos, mas alguns pacientes são observados com suscetibilidade a infecções por organismos como *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium avium*, *M. intracellulare*, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, vírus do herpes e herpes zoster. A candidíase mucocutânea crônica também está associada a endocrinopatias e fenômenos autoimunes, como o hipoparatiroidismo, hipotireoidismo e anemia hemolítica autoimune^{125,126}.

Leveduras do gênero *Candida* são comumente encontradas nas unhas. *Candida albicans* é o patógeno mais comum. *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *C. guilliermondii* são encontradas com menor frequência. As leveduras do gênero *Candida* podem-se comportar como patógenos primários, invadindo a unha normal, principalmente em pacientes com candidíase mucocutânea crônica e imunodeprimidos. Já em pacientes imunocompetentes, com frequência são patógenos secundários, invadindo a unha previamente alterada por trauma, hiper-hidratação ou irritação por contato com substâncias químicas. Esses casos apresentam-se clinicamente como onicólise ou paroníquia. Podem também atuar como patógenos secundários em unhas acometidas por psoríase e líquen plano e por outras dermatoses¹²⁷.

A candidíase cutânea congênita, por espécies do gênero *Candida*, apresenta-se nos primeiros dias de vida do recém-nascido. Dentre as principais lesões na pele, destacamos: erupções generalizadas; extensas regiões eritematosas (presentes em achados iniciais); vesículas, pápulas e pústulas (lesões de morfologias variadas que representam diferentes estágios de evolução, e que geralmente coexistem). Na maioria dos casos, quase toda extensão do recém-nascido é tomada de lesões, porém regiões como as costas, extremidades (palmas das mãos e solas dos pés) e dobras da pele são as áreas mais acometidas. O principal fator que gera a candidíase cutânea congênita é a candidíase vulvovaginal na mulher durante a gravidez. A candidíase cutânea congênita pode evoluir para uma forma disseminada, forma esta que gera muitas mortes de recém-nascidos¹²⁸.

Nos pacientes com candidíase cutaneomucosa, várias medidas em conjunto são aventadas para controle da infecção, dessa forma, deve-se utilizar antifúngicos tópicos e sistêmicos, associados a medidas que visam a melhorar a imunidade celular. Cada caso deve ser analisado individualmente, para que se possa ter boa conduta terapêutica¹⁰².

Onicomicose e paroníquia

Onicomicose (unha enrijecida, dolorida e por vezes esponjosa) é considerada a mais frequente doença associada à unha, e paroníquia (enrijecimento da pele de coloração parda a avermelhada) é também uma das mais comuns enfermidades dermatológicas. Ambas, paroníquia e onicomicose, em geral afetam mulheres, e suas mãos, que comumente estão expostas a traumas de trabalho

(governantas, empregadas, lavadeiras, cozinheiras, dentre outras). O termo onicomicose está associado a infecção fúngica primária causada por patógenos, que invade a unha sã ou associada a pacientes com lesões preexistentes na unha.

A invasão da unha pode ser distinguida da colonização do espaço subungueal, onde os organismos não afetam a queratina da unha. Por vezes, a diferença entre infecção primária ou secundária não é completamente clara, e os dermatófitos são geralmente considerados patógenos primários neste caso. A onicomicose por leveduras costuma estar associada a infecções cutâneas, paroníquias e candidíase mucocutânea crônica, sendo muitas vezes considerada infecção secundária. Entretanto, espécies de *Candida* têm tido importância significativa, sendo considerada patógeno primário em onicólise de unhas das mãos, particularmente em portadores de doença vascular periférica e síndrome de Cushing. Todavia, tem-se observado muitas formas de infecções na unha não associadas a candidíases cutâneo-mucosas ou paroníquia¹²⁹⁻¹³². Atualmente, a onicomicose envolve mais comumente as unhas dos dedos dos pés, em comparação com as das mãos, salvo nas infecções por *Candida*¹³³.

É relevante ressaltar que a presença de *Candida* nem sempre está associada ao desenvolvimento de onicomicose, já que está presente na microbiota normal. Cabe ao médico fazer a avaliação clínica adequada, bem como a investigação dos fatores predisponentes. Junto a isso, o exame laboratorial deve ser realizado seguindo todos os critérios de inclusão, para identificação do agente causador e seu adequado tratamento¹³².

A onicomicose pode exercer impacto adverso importante na qualidade de vida dos indivíduos afetados, causando redução da autoestima e possivelmente afetando o potencial de trabalho. As unhas, como componentes da extremidade dos dedos, são parte integrante da estrutura sensorial da mão. A perda da margem livre das unhas pode reduzir drasticamente a capacidade sensorial dos dedos, com consequente limitação da destreza manual. A onicomicose do pé pode causar dor e desconforto, tornando difícil permanecer em pé, andar e praticar esportes. A infecção pode também resultar em prejuízo significativo para a saúde geral, a aparência física e o desempenho social. A onicomicose pode ter consequências psicológicas importantes, incluindo-se constrangimento constante, depressão, ansiedade, preocupação com a aparência e receio de situações íntimas¹³⁴.

Em 2005, Miranda *et al.*¹³⁵, durante o ano de 2003, coletaram materiais biológicos de diferentes regiões do corpo de pacientes do Laboratório de Micologia da Universidade Federal de Goiás, para a identificação das espécies do gênero *Candida*, obtendo 190 destas leveduras, das quais *C. albicans*, 63,2%; *C. parapsilosis*, 14,2%; *C. tropicalis*, 9,5%; *C. kefyr*, 7,9%; *C. guilliermondii*, 2,6%; *C. rugosa*, 1,6%; e *C. krusei* e *C. lusitaniae* com 0,5% cada. O estudo também demonstrou uma predominância em quirodáctilos com 42,1% e pododáctilos com 42,6%, dentre outros achados em virilhas. E concluíram demonstrando um aumento de *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* como agentes de candidíase não *albicans* como patógenos emergentes.

Martins *et al.*, em 2007¹³¹, num estudo epidemiológico e micológico no Hospital-Escola de São José do Rio Preto, observaram que, em 84% dos casos, a unha dos pododáctilos correspondeu à área mais afetada, e *C. parapsilosis* foi mais prevalente em distrofia total e/ou área distal lateral, enquanto *C. albicans*, segun-

do agente mais comum, afetou principalmente o leito ungueal e a matriz proximal. Em quirodáctilos, *C. parapsilosis* e *C. albicans* originaram-se de acometimento distal lateral e distrofia total. E de acordo com a ocorrência de fungos leveduriformes (142 casos) dentre as espécies de *Candida* foram encontradas *C. parapsilosis*, 47%; *C. albicans*, 20%; *C. guilliermondii*, 9%; *C. tropicalis*, 7%; *C. krusei* e *C. zeylanoides* com 1,2% cada.

Em 2007, Souza *et al.*¹³², em estudo de onicomicoses por leveduras em Maringá, Paraná, observaram um alto número de onicomicoses por leveduras, dentre elas, 11 espécies do gênero *Candida*, *C. parapsilosis*, 44,61%; *C. tropicalis*, 21,59%; *C. albicans*, 14,78%; *C. glabrata*, 3,98%; *C. guilliermondii*, 2,52%; *C. lusitaniae*, 0,85%; *C. famata*, 0,57%; *C. krusei*, 0,57%; *C. lipolytica*, 0,28%; *C. rugosa*, 0,28%; e *C. stellatoidea*, 0,28%. O estudo ainda mostrou a prevalência para o gênero feminino e para os quirodáctilos.

Godoy-Martinez *et al.*, em 2009¹³⁶, entre julho de 1996 e dezembro de 1999, na Divisão de Dermatologia e Micologia EPM/UNIFESP, coletaram amostras de 588 pacientes com suspeita de onicomicose, porém com diagnóstico confirmado para 247. Entre dermatófitos, outros filamentosos e leveduras, esta última correspondeu a 52% dos casos, com 47,3% de espécies do gênero *Candida*. O estudo mostrou uma predominância nas unhas das mãos do sexo feminino, e as espécies encontradas foram *C. albicans*, 18,3%; *C. parapsilosis*, 13,7%; *Candida* spp., 6,3%; *C. guilliermondii*, 4,6%; *C. tropicalis*, 2,9%; *C. lusitaniae*, *C. rugosa* e uma mista de *C. albicans* com *C. parapsilosis* com 0,5% cada.

Enfermidades crônicas, câncer, perturbações circulatórias periféricas, algumas afecções cutâneas (psoríases), fatores genéticos, prática de natação, duchas comunitárias, infecções micóticas não ungueais dos pés e das mãos, traumatismos, uso de calçados apertados e de material sintético (principalmente em praticantes de esporte), imunodeficiências, envelhecimento, formas e estilos de vida são alguns dos fatores predisponentes a onicomicoses. Profissão, clima, disfunção hormonal, dentre outros, são ditos como fatores de manutenção das onicomicoses^{131,137,138}.

As onicomicoses são difíceis de tratar por fatores intrínsecos da própria unha, e isto se resume a que nem todos os agentes causadores são sensíveis às mesmas drogas ou, no melhor dos casos, é preciso um esquema de tratamento diferenciado. Alto custo devido ao longo tratamento e recidivas em função do insucesso terapêutico são outros fatores de dificuldade associados a onicomicose. O tratamento muitas vezes é moroso, sobretudo em pacientes que não removem as causas predisponentes, como atividades laborais que molham constantemente as unhas comprometidas. Derivados imidazólicos, nistatina e medicação antibacteriana, quando bactérias estão associadas, dão bons resultados em intervalo de 2 a 6 meses^{102,132,139}.

Candidíase hematogênica

Existem várias evidências e trabalhos que sugerem que a infecção da corrente sanguínea por *Candida* é um grande problema na maioria dos hospitais em todo o mundo. A candidemia é observada particularmente entre pacientes hospitalizados por longos períodos que são expostos a antibióticos, terapias imunodepressivas, nutrição parenteral, e procedimentos invasivos múltiplos. A fungemia por *Candida* é geralmente difícil de diagnosticar, o tratamento é de alto custo e existe uma alta taxa de mortalidade^{140,141}. Dentre

as manifestações clínicas, a febre é a mais comum, porém as infecções podem tomar diversas formas e localizações (septicemia, pneumonia, endocardites, artrite, osteomielites, miosites, peritonites, meningites, dentre outras)¹⁴⁰.

Em 2006, Sandven *et al.*¹⁴², em um estudo entre 1991 e 2003, na Noruega, com um total de 1.415 casos de candidemia, encontraram *C. albicans*, 69,8%; *C. glabrata*, 13,2%; *C. tropicalis*, 6,7%; *C. parapsilosis*, 5,8%; *C. krusei*, 1,6%; *C. dubliniensis*, *C. guilliermondii* e *C. norvegensis* com 0,6% cada; *C. kefyr*, 0,5% e outras espécies (*C. blankii*; *C. inconspicua*; *C. lusitaniae*; *C. sake* e *C. sphaerica*) que juntas alcançaram 0,5%. O estudo ainda mostrou que os pacientes mais acometidos eram os com menos de 1 ano de vida e aqueles com mais de 60 anos.

Há variações geográficas significativas no padrão etiológico de infecções invasivas por *Candida* spp. documentadas em diferentes países. Enquanto na América do Norte se nota o predomínio de *C. glabrata* entre as espécies não *albicans*, na América do Sul observa-se predomínio de *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*⁵.

Nos últimos 10 anos, alguns estudos têm reportado uma mudança na etiologia das candidemias. Enquanto a *C. albicans* é ainda considerada a espécie mais comum causadora de candidemias, o aumento das taxas de candidemia por *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* e *C. krusei* é mencionado em todo o mundo. A razão para a emergência de espécies não *albicans* não está ainda completamente entendida, mas algumas condições médicas podem possuir impacto no risco de se desenvolver a candidemia por estas espécies. Enquanto a *C. parapsilosis* é responsável por candidemias não *albicans* mais frequentes em uso de cateteres e nutrição parenteral, *C. tropicalis* está mais associada a câncer e pacientes neutropênicos, e *C. krusei* e *C. glabrata* estão mais associadas à prévia exposição de azólicos¹⁴⁰.

Tratamento com antibióticos de amplo espectro, quimioterapia para o câncer, formação de biofilmes, transplantados, uso de cateteres, alimentação parenteral, colonização do trato digestivo, neutropenia, HIV, dentre outros, são alguns dos fatores predisponentes a fungemia por espécies do gênero *Candida*^{141,143}.

O isolamento de espécies do gênero *Candida* do sangue não é somente uma das dificuldades envolvidas no diagnóstico da infecção, culturas sanguíneas são, todavia, frequentemente negativas em pacientes com infecções sistêmicas por leveduras. Diversas espécies de *Candida* isoladas do sangue possuem um padrão de sensibilidade à anfotericina B e ao fluconazol, dois antifúngicos mais comuns no tratamento da infecção invasiva por *Candida*. A maioria das espécies de *Candida* é sensível a anfotericina B (associada ou não a 5-fluorocitosina). O fluconazol também é ativo contra a maioria das espécies de leveduras, porém existem algumas exceções como os isolados de *C. krusei* e *C. norvegensis*, que são resistentes, e alguns de *C. glabrata*, que possuem a sensibilidade reduzida. A correta identificação da espécie e a prova de suscetibilidade para antifúngicos são informações necessárias no que se refere à provável sensibilidade no tratamento das candidemias¹⁴⁴.

Candidides

As candidíases alérgicas caracterizam-se por apresentarem lesões cutâneas do tipo vesiculosas, papulosas e/ou eczematóides estéreis, encontradas sobretudo nos espaços interdigitais das mãos ou em outras partes do corpo, que desaparecem com o tratamen-

to do local afetado pela *Candida*. Diversos fatores condicionam o aparecimento dessas candidides, tais como a irritação do foco por medicação inadequada e a intradermoreação por candidina. Nesses quadros, preconiza-se a utilização de drogas antifúngicas para tratamento do foco primário (quando este é evidente) assim sendo, uma terapêutica com corticosteroides tópicos, nas regiões onde são observadas as candidides, pode ser associada^{102,145}.

INFECÇÕES MISTAS

Infecções mistas por espécies do gênero *Candida* são encontradas mais facilmente em indivíduos imunodeprimidos e hospitalizados. Semelhanças entre espécies podem não evidenciar tal fato, mas espécies bem mais facilmente distinguíveis podem ser encontradas em diferentes combinações em onicomicoses, candidíases orais, fungemias, dentre outras^{42,146-148}.

Kalkanci *et al.*, em 2005¹⁴⁶, relataram um caso de paciente (18 anos de idade) do sexo masculino hospitalizado com leucemia linfoblástica aguda, com raios X normais e febre nos primeiros dias no hospital, no qual se observaram células leveduriformes na cultura sanguínea. A levedura foi identificada como *C. kefyr* por métodos convencionais como testes de tubo germinativo, morfologia no meio *corn meal* e assimilação de carboidratos. Uma semana depois, os raios X e a tomografia computadorizada revelaram uma cavidade fúngica no pulmão direito, que com lavado broncoalveolar no meio Sabouraud, definiu a presença de *C. dubliniensis*. Foram feitos testes de antifúngicos, e passado 1 mês de tratamento o paciente veio a falecer por hemorragia intracraniana.

Em 2007, Rodrigues *et al.*¹⁴⁷ avaliaram as espécies de *Candida* e suas sensibilidades antifúngicas na mucosa orofaríngea em 52 portadores de HIV e 52 não portadores de HIV, residentes na região nordeste paulista. A taxa de isolamento de *Candida* foi significativamente maior no grupo com HIV (76,9%) que no grupo-controle (50%). Foram isoladas cerca de 79% de cepas *C. albicans* e 21% de não *albicans*, nos dois grupos estudados. As cepas de *Candida* não *albicans* isoladas a partir da mucosa oral dos pacientes com HIV foram: duas cepas de *C. dubliniensis*, duas de *C. krusei*, duas de *C. inconspicua*, duas de *C. tropicalis*, uma de *C. guilliermondii*, e uma de *C. famata*. Já no grupo-controle, as cepas de *Candida* não *albicans* foram: três de *C. glabrata*, uma de *C. famata*, uma de *C. tropicalis* e uma de *C. parapsilosis*. No grupo-controle, três indivíduos (7%) apresentaram dupla colonização, de dois deles foram isoladas cepas de *C. glabrata* e *C. albicans*, enquanto um terceiro apresentou *C. parapsilosis* e *C. albicans*. Já no grupo com HIV, sete indivíduos (14%) apresentaram diferentes combinações de espécies configurando dupla colonização: dois deles portavam *C. albicans* e *C. inconspicua*, um *C. albicans* e *C. guilliermondii*, um *C. albicans* e *C. dubliniensis*, um *C. krusei* e *C. dubliniensis*, um *C. albicans* e *C. krusei* e, um último, *C. albicans* e *C. famata*. Todas as cepas obtidas foram sensíveis a anfotericina B, enquanto uma cepa de *C. albicans* foi resistente a todos os derivados azólicos testados (fluconazol, cetoconazol e itraconazol).

Lima *et al.*, em 2008¹⁴⁸, relataram um caso de paciente do sexo feminino (41 anos), e HIV-positivo. A paciente apresentava onicomicose (primeiro e segundo quirodáctilos direitos; e primeiro, terceiro e quinto quirodáctilos esquerdos) distrófica parcial com paroníquia crônica e já havia feito uso de fluconazol para tratamen-

to de candidíase oral. No exame microscópico direto de escamas ungueais das mãos, foram observadas células de leveduras arredondadas, blastosporadas, hialinas e pseudo-hifas; em cultura após crescimento, duas espécies de *Candida* foram identificadas como *C. albicans* e *C. tropicalis*. Ambas as espécies apresentaram resistência ao fluconazol e ao itraconazol. O trabalho apontou que peculiaridades apresentadas por diferentes espécies de *Candida* justificam a necessidade de se identificar leveduras ao nível de espécies, bem como determinar o perfil de sensibilidade aos antifúngicos, com a finalidade de orientar uma melhor abordagem terapêutica e minimizar a exposição desses pacientes a condições de risco de uma infecção disseminada.

BIOFILMES

Nosso conhecimento clássico de percepção de microrganismos como uma forma de vida unicelular está baseado em culturas simples e em seu modo de crescimento, desde microrganismos em suspensão que podem ser diluídos em células individuais e estudados em cultura líquida, posto que esses modelos de desenvolvimento são tradicionais e predominantes no estudo da fisiologia e patogênese microbiana em pesquisas de laboratório. Todavia, muitos microrganismos em seus sítios naturais são encontrados no ecossistema, formando o que chamamos de biofilmes, aderidos às superfícies e não agindo como um organismo livre. Esses biofilmes são definidos como uma estrutura microbiana comunitária que adere a superfícies e fica revestida em uma matriz de material exopolissacarídico. Isso tem significado especial, já que a proporção da formação de biofilmes em infecções em humanos é bem significante^{149,150}.

A maioria das informações sobre a formação de biofilmes de *Candida* provém de experimentos com uma variedade de substratos (plástico, acrílico, poliestireno, substratos de germânio, celulose), e dentaduras, próteses em geral, implantes, tubos endotraqueais, cateteres, dentre outros, são alguns exemplos de estruturas que podem ser colonizadas por biofilmes de *Candida*^{149,151}.

Isolados de *C. parapsilosis*, *C. pseudotropicalis* e *C. glabrata*, dentre outros, possuem menor desenvolvimento de biofilme, comparados com *C. albicans*. Por outro lado, tem-se reportado que espécies não *albicans*, particularmente *C. tropicalis* e *C. parapsilosis*, podem produzir uma quantidade significativa de biofilme quando em presença de glicose. Esta habilidade pode ser requerida quando em pacientes que recebem nutrição parenteral, nos quais a concentração de glicose é geralmente elevada^{152,153}.

Kuhn *et al.* em 2002¹⁵⁴, comparando os biofilmes de *C. albicans* com *C. parapsilosis*, observaram que *C. albicans* produz mais biofilme que outras espécies de *Candida*, e sob microscopia óptica, *C. albicans* possui uma diferença na morfologia do biofilme em contraste com outras espécies, consistindo em uma camada basal de blastoconídios com uma densa matriz composta de exopolissacarídeos e hifas. Em contraste, o biofilme de *C. parapsilosis* possui menor volume e é composto exclusivamente de grupos de blastoconídios.

Em biofilmes encontramos leveduras, hifas verdadeiras e pseudo-hifas (em *C. albicans*). A habilidade de formar biofilmes está intimamente associada à capacidade de causar infecções, e pode ser considerada um importante fator de virulência, pois biofilmes estão associados à resistência contra o sistema imune do hospedeiro e a antifúngicos¹⁴⁹.

Os mecanismos de resistência a agentes antimicrobianos por biofilmes ainda não são compreendidos. Possíveis mecanismos incluem a restrita penetração das drogas através da matriz; variações fenotípicas resultantes de decréscimo do desenvolvimento ou limitações de nutrientes, e indução de superfícies expressas por genes de resistência. Outra sugestão é de que um pequeno número de células seria responsável pela resistência¹⁵².

COMPLICAÇÕES DA CANDIDÍASE

Endocardite por *Candida* ocorre geralmente como complicações de pós-operatório de troca valvar, uso de antibióticos, imunodeprimidos e em usuários de drogas ilícitas intravenosas, particularmente heroína. Raramente a endocardite é registrada como complicação isolada de candidemia em paciente não submetido à cirurgia cardíaca^{5,82,155,156}.

Endoftalmite podem ocorrer em cerca de 10 a 30% dos casos, sendo esta variação na prevalência dependente das condições do hospedeiro (é mais rara em neutropênicos), da espécie de *Candida* envolvida, bem como da presença ou não de oftalmologista na avaliação do paciente. *Candida* pode infectar as estruturas oculares por disseminação hematogênica ou inoculação direta, durante cirurgia ocular. Sintomas incluem borramento visual, escotomas e dor bulbar. As anormalidades oftalmológicas são caracterizadas por lesões algodonsas na retina e no vítreo, múltiplas hemorragias retinianas, manchas de Roth e uveíte. Todas as estruturas oculares podem ser afetadas, porém, quando ocorre endoftalmite, a terapia é difícil e a incidência de sequelas é alta. O reconhecimento do envolvimento ocular em pacientes com candidemia é fundamental, visto que o tratamento deve ser instituído por período mais prolongado e eventualmente há necessidade de cirurgia para controle do processo^{5,157,158}.

O envolvimento do sistema nervoso central ocorre com grande frequência em prematuros que desenvolvem candidemia. Nesta população, a investigação de meningite em caso de candidemia é necessária. Em adultos, a meningite por *Candida* é geralmente decorrência de contaminação de procedimento neurocirúrgico, sendo poucas vezes documentada como complicação de candidemia. Entretanto, segundo dados obtidos em séries de necropsia, pacientes com septicemia por *Candida* que evoluem a óbito apresentam lesões fúngicas no sistema nervoso central em até 20% dos casos^{5,19,159}.

Como consequência de candidemia, o envolvimento osteoarticular é raro, mas pode surgir como complicação tardia, muitas vezes até 16 meses após o suposto episódio de fungemia. O envolvimento ósseo é reconhecido por dor local, febre e alterações radiológicas compatíveis com osteomielite. Articulações também podem ser acometidas, particularmente as principais. Esta complicação parece ser mais frequente em crianças que em adultos. Usuários de heroína também têm maior risco de apresentar candidemia com complicações osteoarticulares⁵.

Peritonite secundária é uma condição clínica comum observada em centros cirúrgicos e unidades de tratamento intensivo. Apesar do avanço nos tratamentos, o índice de mortalidade de peritonite é de aproximadamente de 25%, sobretudo em pacientes com longos tratamentos e ventilação artificial. Em casos de persistência e recorrência, o índice de mortalidade pode aumentar para 50%. Quando espécies de *Candida* são recuperadas de isolados abdominais de

casos de peritonite, a mortalidade pode ficar entre 60 e 70% quando não tratadas. Quando leveduras são isoladas, em mais de 40% das peritonites são encontradas espécies do gênero *Candida* em culturas oriundas de infecções cirúrgicas¹⁶⁰.

Candidíase hepatoesplênica é uma forma incomum de infecção pelo gênero *Candida*, que envolve primariamente o fígado e o baço e, com menos frequência, via biliar, rins, pulmões e ossos. Esta síndrome ocorre habitualmente em pacientes em tratamento intensivo para leucemia aguda, ou seja, pacientes imunodeprimidos e de difícil tratamento devido à neutropenia coexistente nesta população. A incidência estimada de candidíase hepatoesplênica em pacientes com leucemia aguda é em média de 5%. Alguns fatores de risco têm sido associados à candidíase hepatoesplênica, incluindo neutropenia prolongada, uso de cateteres vasculares, mucosite e administração de antibióticos de amplo espectro.

O mais provável é que a candidíase hepatoesplênica se desenvolva como consequência da neutropenia prolongada e quebra da barreira mucosa do trato gastrointestinal, que serve como porta de entrada para as espécies de *Candida*. Esta síndrome se manifesta pelo surgimento de febre após melhora da neutropenia, acompanhada por aumento do volume abdominal, secundário a hepatoesplenomegalia. Há formação de abscessos em fígado e baço, eventualmente nos rins, sendo comum a ocorrência de anorexia e vômitos. Trata-se de infecção com curso crônico, podendo agravar-se nos casos em que o paciente volte a apresentar neutropenia. O tratamento é realizado por meses, sendo o resultado terapêutico geralmente reservado^{5,161-163}.

Espécies de *Candida* são frequentemente isoladas de amostras de brônquios, e é difícil discernir se são as responsáveis pela pneumonia ou contaminantes, sendo o diagnóstico definitivo baseado em histologia evidenciando a presença de leveduras no tecido pulmonar por biópsia ou autópsia. A incidência de pneumonia por *Candida* é variável; dados de 1.295 autópsias de dois hospitais (oncologia) em Baltimore mostraram incidência de 2,1%. Pacientes infectados com *Candida* (por aspiração ou disseminação hematogênica) demonstram rápida evolução dos sintomas clínicos, tais como tosse, febre, dor no tórax e taquipneia. Como qualquer infecção oportunista, depende da rota, do sistema imune do hospedeiro, da presença de outros patógenos e de aspirado gástrico. A disseminação do fungo no pulmão resulta em broncopneumonia aguda ou em diversos nódulos, com margens irregulares e possível necrose. A disseminação hematogênica oriunda da pneumonia por *Candida* pode resultar em múltiplos nódulos com colônias de leveduras ao redor de bolsas de sangue¹⁶⁴.

Infecções no pâncreas por *Candida* antes eram consideradas incomuns, porém relatos foram reportados nos últimos anos. Em 2007, Chakrabarti *et al.*¹⁶⁵, em uma investigação entre janeiro de 2000 a maio de 2003 (Índia) com 335 pacientes com pancreatite aguda, observaram 41 (12,2%) casos provocados pelo gênero *Candida*. As seguintes espécies foram encontradas: *C. tropicalis*, 43,9% (18); *C. albicans*, 36,6% (15); *C. glabrata*, 17,1% (7) e *C. krusei*, 2,4% (1). Os autores concluíram que os pacientes com graves lesões no pâncreas, tratados com fluconazol e intervenções cirúrgicas, foram os mais propensos.

O termo candidúria, que não necessariamente envolve a presença de sinais e/ou sintomas de infecção urinária, pode ser definido

como o crescimento de espécies do gênero *Candida* em culturas de urina coletadas por técnicas apropriadas. Indivíduos normais raramente apresentam candidúria. Trata-se de um evento muito frequente entre pacientes expostos a fatores de risco, sendo que até 20% dos pacientes hospitalizados podem apresentar candidúria ao longo de sua internação, particularmente pacientes em unidades de terapia intensiva. Este achado laboratorial traz dilemas em relação a sua interpretação, visto que pode corresponder, desde a uma simples contaminação da coleta de urina até candidúria assintomática, cistite ou pielonefrite, candidíase renal primária, bola fúngica ureteropélvica ou candidíase disseminada com manifestação renal.

Apesar do predomínio de *C. albicans*, tem havido um aumento na incidência de espécies de leveduras não *albicans* como agentes de infecção do trato urinário, incluindo: *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. lusitanae* e *C. guilliermondii*. Alguns autores sugerem que exista maior relação entre candidúria e infecção urinária quando a contagem de colônias na cultura de urina atinge valores da ordem de 1.000 a 10.000 UFC/mL. Entretanto, contagens inferiores podem ser encontradas em pacientes com infecção do trato urinário por *Candida*, particularmente nos casos de pielonefrite adquirida por via hematogênica decorrente de candidíase sistêmica, em que os rins funcionam como filtro e podem refletir contagens baixas na urina. Havendo envolvimento renal como complicação de fungúria, há formação de microabscessos no córtex renal, com penetração das leveduras nos túbulos proximais e consequente excreção na urina. Portanto, não há consenso entre os autores sobre o valor de corte específico para a interpretação de culturas quantitativas de urina, no sentido de reconhecer pacientes com infecção urinária alta ou baixa^{166,167}.

CONCLUSÃO

Candidíase é uma micose de importância em saúde pública, incluída também como DST. São diversas as espécies já reconhecidas como agentes causais, embora a mais bem estudada seja a *C. albicans*, já que é mais confirmado seu isolamento e sua identificação. As diferentes espécies, com características sutis ou maiores que as diferenciam, apresentam manifestações clínicas e micromorfologias similares, com flexibilidade para adaptar-se em diferentes sítios anatômicos que, dependendo de condições predisponentes do hospedeiro, podem causar ampla gama de danos ao paciente.

Uma questão importante: Surgem cada vez mais espécies emergentes em decorrência do oportunismo ou são as condições de aprimoramento diagnóstico decorrentes de pesquisas que favorecem um melhor panorama de identificação? Acreditamos que ambas as hipóteses sejam verdadeiras e simultâneas, pois situações novas propiciam a adaptação fúngica às condições do hospedeiro debilitado, tais como o avanço da medicina levando à sobrevida de pacientes, mas também em relatos de coleções de culturas mantidas, muitas espécies diagnosticadas como *C. albicans* foram reclassificadas como *C. dubliniensis*.

A prática sexual, e suas diferentes modalidades, pode levar a uma colonização de espécies de *Candida* em locais que normalmente não contenham essa população, e facilitar um acesso para a expressão de fatores de virulência levando à patogenicidade.

A relevância de um diagnóstico certo, ao nível de espécie, não é mero detalhe micológico, pois dependendo das condições

predisponentes, as diferentes espécies expressam sua carga gênica e levam a diferenças no agravamento clínico, e também a distintas suscetibilidades e/ou resistência antifúngica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Naglik JR, Challacombe J, Hube B. Candida albicans secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. *Microbiol Mol Biol R* 2003; 67(3): 400-428.
- Chaves GM, Cavalvanti MAQ, Porto ALF. Pathogenicity characteristics of stocked and fresh yeast strains. *Braz J Microbiol* 2003; 34: 197-202.
- Menezes EA, Guerra ACP, Rodrigues RCB, Peixoto MMLV, Lima LS, Cunha FA. Isolamento de Candida spp. no mamilo de lactantes do banco de leite humano da universidade federal do ceará e teste de suscetibilidade a antifúngicos. *J Bras Patol Med Lab* 2004; 40(5): 299-305.
- Monge RA, Román E, Nombela C, Pla J. The MAP kinases signal transduction network in Candida albicans. *Microbiology* 2006; 152: 905-912.
- Colombo AL, Guimarães T. Epidemiologia das infecções hematogênicas por Candida spp. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003; 36(5): 599-607.
- Forche A, May G, Beckerman J, Kauffman S, Becker J, Magee PT. A system for studying genetic changes in Candida albicans during infection. *Fungal Genet Biol* 2003; 39: 38-50.
- Sudbery P, Gow N, Berman J. The distinct morphogenic states of Candida albicans. *Trends Microbiol* 2004; 12(7): 313-324.
- Menezes EA, Cavalcante MS, Farlas RB, Teixeira AB, Pinheiro FG, Bezerra BP et al. Frequência e atividade enzimática de Candida albicans isoladas da mucosa bucal de crianças de uma creche da prefeitura de Fortaleza. *J Bras Patol Med Lab* 2005; 41(1): 9-13.
- Whiteway M, Bachewich C. Morphogenesis in Candida albicans. *Annu Rev Microbiol* 2007; 61: 529-553.
- Crampin H, Finley K, Geramid-Nejad M, Court H, Gale C, Berman J et al. Candida albicans hyphae have a Spitzenkörper that is distinct from the polarisome found in yeast and pseudohyphae. *J Cell Sci* 2005; 118(13): 2935-2947.
- Soll DR, Lockhart SR, Zhao R. Mating and virulence of Candida albicans. *Mycologist* 2003; 17: 64-69.
- Soll DR, Lockhart SR, Zhao R. Relationship between Switching and Mating in Candida albicans. *Eukaryotic Cell* 2003; 2(3): 390-397.
- Pfaller MA, Diekema DA. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20(1): 133-163.
- Hube B. From commensal to pathogen: stage- and tissue-specific gene expression of Candida albicans. *Curr Opin Microbiol* 2004; 7: 336-341.
- Romani L, Bistoni F, Puccetti P. Adaptation of Candida albicans to the host environment: the role of morphogenesis in virulence and survival in mammalian hosts. *Curr Opin Microbiol* 2003; 6: 338-343.
- Brown AJB, Gow NAR. Regulatory networks controlling Candida albicans morphogenesis. *Trends Microbiol* 1999; 7(8): 333-338.
- Calderone RA, Fonzi WA. Virulence factors of Candida albicans. *Trends Microbiol* 2001; 9(7): 327-335.
- Biswas S, Dijk PV, Datta A. Environmental sensing and signal transduction pathways regulating morphopathogenic determinants of Candida albicans. *Microbiol Mol Biol R* 2007; 71(2): 348-376.
- Jong AY, Stins MF, Huang S-H, Chen SHM, Kim KS. Traversal of Candida albicans across human blood-brain barrier in vitro. *Infect Immun* 2001; 69(7): 4536-4544.
- Chaffin WL, López-Ribot JL, Casanova M, Gozalbo D, Martínez JP. Cell wall and secreted proteins of Candida albicans: identification, function, and expression. *Microbiol Mol Biol R* 1998; 62(1): 130-180.
- Hromatka BS, Noble SM, Johnson AD. Transcriptional response of Candida albicans to nitric oxide and the role of the YHB1 gene in nitrosative stress and virulence. *Mol Biol Cell* 2005; 16: 4814-4826.
- Knight SAB, Vilaire G, Lesuisse E, Dancis A. Iron acquisition from transferrin by Candida albicans depends on the reductive pathway. *Infect Immun* 2005; 73(9): 5482-5492.
- Odds FC. Effects of temperature on anti-Candida activities of antifungal antibiotics. *Antimicrob Agents Ch* 1993; 37(4): 685-691.
- Bernardis F, Muhlschlegel FA, Cassone A, Fonzi WA. The pH of the host niche controls gene expression in and virulence of Candida albicans. *Infect Immun* 1998; 66(7): 3317-3325.
- Buzzini P, Martini A. Discrimination between Candida albicans and other pathogenic species of the genus Candida by their differential sensitivities to toxins of a panel of killer yeasts. *J Clin Microbiol* 2001; 39(9): 3362-3364.
- Cheng S, Clancy CJ, Checkley MA, Zhang Z, Wozniak KL, Seshan KR et al. The role of Candida albicans NOT5 in virulence depends upon diverse host factors in vivo. *Infect Immun* 2005; 73(11): 7190-7197.
- Ziarrusta GB. Vulvovaginitis candidiásica. *Rev Iberoam Micol* 2002; 19: 22-24.
- Guarro J, Gené J, Stchigel AM. Developments in fungal taxonomy. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12(3): 454-500.
- Magee BB, Magee PT. Recent advances in the genomic analysis of Candida albicans. *Rev Iberoam Micol* 2005; 22: 187-193.
- Tiraschi IN, Carnovale S, Benetucci A, Fernández N, Kurlat I et al. Brote de candidemia por Candida albicans em neonatologia. *Rev Iberoam Micol* 2007; 24: 263-267.
- Furman RM, Ahearn DG. Candida ciferrii and Candida chiropterorum isolated from clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1983; 18(5): 1252-1255.
- Gunsilius E, Lass-Flörl C, Kähler CM, Gastl G, Petzer AL. Candida ciferrii, a new fluconazole-resistant yeast causing systemic mycosis in immunocompromised patients. *Ann Hematol* 2001; 80: 178-179.
- García-Martos, Ruiz-Aragón J, García-Agudo L, Saldarrea A, Lozano MC, Marín P. Aislamiento de Candida ciferrii en un paciente inmunodeficiente. *Rev Iberoam Micol* 2004; 21: 85-86.
- Sullivan DJ, Moran G, Donnelly S, Gee S, Pinjon E, McCartan B et al. Candida dubliniensis: an update. *Rev Iberoam Micol* 1999; 16: 72-76.
- Moran G, Stokes C, Thewes S, Hube B, Coleman DC, Sullivan D. Comparative genomics using Candida albicans DNA microarrays reveals absence and divergence of virulence-associated genes in Candida dubliniensis. *Microbiology* 2004; 150: 3363-3382.
- McManus BA, Coleman DC, Moran G, Pinjon E, Diogo D, Bougnoux M-E et al. Multilocus sequence typing reveals that the population structure of Candida dubliniensis is significantly less divergent than that of Candida albicans. *J Clin Microbiol* 2008; 46(2): 652-664.
- Brena S, Rubio MC, Salesa R, Iglesias I, Gil J, Rezusta A et al. Genotipos de Candida dubliniensis en aislamientos clínicos. *Rev Iberoam Micol* 2004; 21: 20-23.
- Carrasco L, Ramos M, Galisteo R, Pisa D, Fresno M, González ME. Isolation of Candida famata from a patient with acute zonal occult outer retinopathy. *J Clin Microbiol* 2005; 43(2): 635-640.
- Gupta A, Mi H, Wroe C, Jaques B, Talbot D. Fatal Candida famata peritonitis complicating sclerosing peritonitis in a peritoneal dialysis patient. *Nephrol Dial Transpl* 2006; 21: 2036-2037.
- Pisa D, Ramos M, Molina S, García P, Carrasco L. Evolution of antibody response and fungal antigens in the serum of a patient infected with Candida famata. *J Med Microbiol* 2007; 56: 571-578.
- Barchiesi F, Spregnini E, Tomassetti S, Arzeni D, Ginnini D, Scalise G. Comparison of the fungicidal activities of caspofungin and amphotericin B against Candida glabrata. *Antimicrob Agents Ch* 2005; 49(12): 4989-4992.
- Li L, Redding S, Dongari-Bagtzoglou A. Candida glabrata, an emerging oral opportunistic pathogen. *J Dent Res* 2007; 86(3): 204-215.
- Fidel-Jr PL, Vazquez JA, Sobel JD. Candida glabrata: review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to C. albicans. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12(1): 80-96.
- Pemán J, Aparisi N, García-Esteban C, Gobernado M. Utilidad de una nueva técnica comercial, Glabrata rt, para la identificación rápida de Candida glabrata. *Rev Iberoam Micol* 2004; 21: 82-84.
- Ray D, Goswami R, Banerjee U, Dadhwal V, Goswami D, Mandal P et al. Prevalence of Candida glabrata and its response to boric acid vaginal suppositories in comparison with oral fluconazole in patients with diabetes and vulvovaginal candidiasis. *Diabetes Care* 2007; 30(2): 312-317.
- Lan L, Xu J. Multiple gene genealogical analyses suggest divergence and recent clonal dispersal in the opportunistic pathogen Candida guilliermondii. *Microbiology* 2006; 152: 1539-1549.

47. Pfaller MA, Diekema DJ, Mendez M, Kibbler C, Erzsebet P, Chang S-C et al. *Candida guilliermondii*, an opportunistic fungal pathogen with decreased susceptibility to fluconazole: geographic and temporal trends from the Artemis disk antifungal surveillance program. *J Clin Microbiol* 2006; 44(10): 3551-3556.
48. Medeiros EAS, Lott TJ, Colombo AL, Godoy P, Coutinho AP, Braga MS et al. Evidence for pseudo-outbreak of *Candida guilliermondii* fungemia in a university hospital in Brazil. *J Clin Microbiol* 2007; 45(3): 942-947.
49. Cantón E, Pemán J, Sastre M, Romero M, Espinel-Ingroff A. Killing kinetics of caspofungin, micafungin, and amphotericin B against *Candida guilliermondii*. *Antimicrob Agents Ch* 2006; 50(8): 2829-2832.
50. Girmenia C, Pizzarelli G, Cristini F, Barchiesi F, Spreghini E, Scalise G et al. *Candida guilliermondii* fungemia in patients with hematologic malignancies. *J Clin Microbiol* 2006; 44(7): 2458-2464.
51. Rodero L, Cuenca-Estrella M, Córdoba S, Cahn P, Davel G, Kaufman S et al. Transient fungemia caused by an amphotericin B-resistant isolate of *Candida haemulonii*. *J Clin Microbiol* 2002; 40(6): 2266-2269.
52. Khan ZU, Al-Sweih NA, Ahmad S, Al-Kazemi N, Khan S, Joseph L et al. Outbreak of fungemias among neonates caused by *Candida haemulonii* resistant to amphotericin B, itraconazole, and fluconazole. *J Clin Microbiol* 2007; 45(6): 2025-2027.
53. Lehmann PF, Wu L-C, Pruitt WR, Meyer SA, Ahearn DG. Unrelatedness of groups of yeasts within the *Candida haemulonii* complex. *J Clin Microbiol* 1993; 31(7): 1683-1687.
54. Sujita T, Takashima M, Poonwan N, Mekha N. *Candida pseudohaemulonii* sp. nov., an amphotericin B- and azole-resistant yeast species, isolated from the blood of a patient from Thailand. *Microbiol Immunol* 2006; 50(6): 469-473.
55. D'Antonio D, Violante B, Mazzoni A, Bonfini T, Capuani MA, D'Aloia F et al. A nosocomial cluster of *Candida inconspicua* infections in patients with hematological malignancies. *J Clin Microbiol* 1998; 36(3): 792-795.
56. Majoros L, Kardos G, Feiszt P, Szabó B. Efficacy of amphotericin B and flucytosine against fluconazole-resistant *Candida inconspicua* clinical isolates. *J Antimicrob Chemoth* 2005; 56: 253-254.
57. Majoros L, Kardos G, Szabó B, Kovács M, Maráz A. Fluconazole susceptibility testing of *Candida inconspicua* clinical isolates: comparison of four methods. *J Antimicrob Chemoth* 2005; 55(2): 275-276.
58. Majoros L, Kardos G, Szabó B, Sipiczki M. Caspofungin susceptibility testing of *Candida inconspicua*: correlation of different methods with minimal fungicidal concentration. *Antimicrob Agents Ch* 2005; 49(8): 3486-3488.
59. Morgan MA, Wilkowske CJ, Roberts GD. *Candida pseudotropicalis* fungemia and invasive disease in an immunocompromised patient. *J Clin Microbiol* 1984; 20(5): 1006-1007.
60. Kobayashi H, Komido M, Watanabe M, Matsuda K, Suzuki M, Ikeda T et al. Structure of cell wall mannan of *Candida kefyr* IFO 0586. *Infect Immun* 1994; 62(10): 4425-4431.
61. Munson EL, Troy DR, Weber JK, Messer SA, Pfaller MA. Presumptive identification of *Candida kefyr* on levine formulation of eosin methylene blue agar. *J Clin Microbiol* 2002; 40(11): 4281-4284.
62. Sendid B, Lacroix C, Bounoux M-E. Is *Candida kefyr* an emerging pathogen in patients with oncohematological diseases? *Clin Infect Dis* 2006; 43: 666-667.
63. Shemer R, Weissman Z, Hashman N, Kornitzer D. A highly polymorphic degenerate microsatellite for molecular strain typing of *Candida krusei*. *Microbiology* 2001; 147: 2021-2028.
64. Reichart PA, Samaranyake LP, Samaranyake YH, Grote M, Pow E, Cheung B. High oral prevalence of *Candida krusei* in leprosy patients in northern Thailand. *J Clin Microbiol* 2002; 40(12): 4479-4485.
65. Hakki M, Staab JF, Marr KA. Emergence of *Candida krusei* isolate with reduced susceptibility to caspofungin during therapy. *Antimicrob Agents Ch* 2006; 50(7): 2522-2524.
66. Vos MC, Endtz HP, Horst-Kreft D, Doorduyn J, Lugtenburg E, Verbrugh HA et al. *Candida krusei* transmission among hematology patients resolved by adapted antifungal prophylaxis and infection control measures. *J Clin Microbiol* 2006; 44(3): 1111-1114.
67. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Nagy E, Dobiasova S et al. *Candida krusei*, a multidrug-resistant opportunistic fungal pathogen: geographic and temporal trends from the ARTEMIS DISK antifungal surveillance program, 2001 to 2005. *J Clin Microbiol* 2008; 46(2): 515-521.
68. Walsh TJ, Salkin IF, Dixon DM, Hurd NJ. Clinical, microbiological, and experimental animal studies of *Candida lipolytica*. *J Clin Microbiol* 1989; 27(5): 927-931.
69. Rajagopalan B, Mathews MS, Jacob M. Vaginal colonisation by *Candida lipolytica*. *Genitourin Med* 1996; 72: 146-147.
70. D'Antonio D, Romano F, Pontieri E, Fioritoni G, Caracciolo C, Bianchini S et al. Catheter-related candidemia caused by *Candida lipolytica* in a patient receiving allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Microbiol* 2002; 40(4): 1381-1386.
71. Favel A, Michel-Nguyen A, Detry A, Challier S, Leclerc F, Chastin C et al. Susceptibility of clinical isolates of *Candida lusitanae* to five systemic antifungal agents. *J Antimicrob Chemoth* 2004; 53: 526-529.
72. Miller NS, Dick JD, Merz WG. Phenotypic switching in *Candida lusitanae* on copper sulfate indicator agar: association with amphotericin B resistance and filamentation. *J Clin Microbiol* 2006; 44(4): 1536-1539.
73. Noël T, François F, Paumard P, Chastin C, Bréthes D, Villard J. Flucytosine-fluconazole cross-resistance in purine-cytosine permease-deficient *Candida lusitanae* clinical isolates: indirect evidence of a fluconazole uptake transporter. *Antimicrob Agents Ch* 2003; 47(4): 1275-1284.
74. Noël T, Favel A, Michel-Nguyen A, Goumar A, Fallague K, Chastin C et al. Differentiation between atypical isolates of *Candida lusitanae* and *Candida pulcherrima* by determination of mating type. *J Clin Microbiol* 2005; 43(3): 1430-1432.
75. Nielsen H, Stenderup J, Bruun B, Ladefoged J. *Candida norvegensis* peritonitis and invasive disease in a patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Clin Microbiol* 1990; 28(7): 1664-1665.
76. Sandven P, Nielsen K, Digranes A, Tjæde T, Lassen J. *Candida norvegensis*: a fluconazole-resistant species. *Antimicrob Agents Ch* 1997; 41(6): 1375-1376.
77. Ahearn DG, McGlohn MS. In vitro susceptibility of sucrose-negative *Candida tropicalis*, *Candida lusitanae*, and *Candida norvegensis* to amphotericin B, 5-fluorocytosine, miconazole, and ketoconazole. *J Clin Microbiol* 1984; 19(3): 412-416.
78. Majoros L, Kardos G, Belák Á, Maráz A, Asztalos L, Csányi E et al. Restriction enzyme analysis of ribosomal DNA shows that *Candida inconspicua* clinical isolates can be misidentified as *Candida norvegensis* with traditional diagnosis producers. *J Clin Microbiol* 2003; 41(11): 5250-5253.
79. Lupetti A, Tavanti A, Davini P, Ghelardi E, Corsini V, Merusi I et al. Horizontal transmission of *Candida parapsilosis* candidemia in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol* 2002; 40(7): 2363-2369.
80. Laffey SF, Butler G. Phenotype switching affects biofilm formation by *Candida parapsilosis*. *Microbiology* 2005; 151: 1073-1081.
81. Logue ME, Wong S, Wolf KH, Betler G. A genome sequence survey shows that the pathogenic yeast *Candida parapsilosis* has a defective MTL1 allele at its mating type locus. *Eukaryotic Cell* 2005; 4(6): 1009-1017.
82. Gullu AU, Akcar M, Arnaz A, Kizilay M. *Candida parapsilosis* tricuspid native valve endocarditis: 3-year follow-up after surgical treatment. *ICVTS* 2008; 7: 513-514.
83. Kocsubé S, Tóth M, Vágvolgyi C, Dóczy L, Pesti M, Pócsi I et al. Occurrence and genetic variability of *Candida parapsilosis* sensu lato in Hungary. *J Med Microbiol* 2007; 56: 190-195.
84. Hernandez S, Gonzalez GM, McCarthy DI, Colombo AL, Najvar LK, Bocanegra R et al. Alternative to amphotericin B for *Candida rugosa* infection. *J Antimicrob Chemoth* 2004; 54: 477-480.
85. Pfaller MA, Diekema DJ, Colombo AL, Kibbler C, Ng KP, Gibbs DL et al. *Candida rugosa*, an emerging fungal pathogen with resistance to azoles: geographic and temporal trends from the Artemis disk antifungal surveillance program. *J Clin Microbiol* 2006; 44(10): 3578-3582.
86. Schmitt J, Brocca S, Schmid RD, Pleiss J. Blocking the tunnel: engineering of *Candida rugosa* lipase mutants with short chain length specificity. *Protein Eng* 2002; 15(7): 595-601.
87. Brocca S, Secundo F, Ossola M, Algerghina L, Carrera G, Lotti M. Sequence of the lid affects activity and specificity of *Candida rugosa* lipase isoenzymes. *Protein Sci* 2003; 12: 2312-2319.
88. James JJ, Lakshmi BS, Raviprasad V, Ananth MJ, Kanguane P, Gautam P. Insights from molecular dynamics simulations into pH-dependent

- enantioselective hydrolysis of ibuprofen esters by *Candida rugosa* lipase. *Protein Eng* 2003; 16(12): 1017-1024.
89. Okawa Y, Goto K. Antigenicity of cell wall mannans of *Candida albicans* and *Candida stellatoidea* cultured at high temperatures in BACTEC medium. *Biol Pharm Bull* 2006; 29(8): 1723-1727.
90. Biswas SK, Yokoyama K, Wang L, Nishimura K, Miyaji M. Typing of *Candida albicans* isolates by sequence analysis of the cytochrome b gene and differentiation from *Candida stellatoidea*. *J Clin Microbiol* 2001; 39(4): 1600-1603.
91. McCullough MJ, Clemos KV, Stevens DA. Molecular and phenotypic characterization of genotypic *Candida albicans* subgroups and comparison with *Candida dubliniensis* and *Candida stellatoidea*. *J Clin Microbiol* 1999; 37(2): 417-421.
92. Kwon-Chung KJ, Wickes BL, Salkin IF, Kotz HL, Sobel JD. Is *Candida stellatoidea* disappearing from the vaginal mucosa? *J Clin Microbiol* 1990; 28(3): 600-601.
93. Zaugg C, Zepelin MB-V, Reichard U, Sanglard D, Monod M. Secreted aspartic proteinase family of *Candida tropicalis*. *Infect Immun* 2001; 69(1): 405-412.
94. Roilides E, Farmaki E, Evdorida J, Francesconi A, Kasai M, Filioti J et al. *Candida tropicalis* is a neonatal intensive care unit: epidemiologic and molecular analysis of an outbreak of infection with an uncommon neonatal pathogen. *J Clin Microbiol* 2003; 41(2): 735-741.
95. Vandeputte P, Larcher G, Bergès T, Renier G, Chabasse D, Bouchara J-P. Mechanisms of azole resistance in a clinical isolates of *Candida tropicalis*. *Antimicrob Agents Ch* 2005; 49(11): 4608-4615.
96. Bougnoux M-E, Gueho E, Potocka A-C. Resolutive *Candida utilis* fungemia in a nonneutropenic patient. *J Clin Microbiol* 1993; 31(6): 1644-1645.
97. Kondo K, Saito T, Kajiwara S, Takagi M, Misawa N. A transformation system for the yeast *Candida utilis*: use of a modified endogenous ribosomal protein gene as a drug-resistant marker and ribosomal DNA as an integratio target for vector DNA. *J Bacteriol* 1995; 177(24): 7171-7177.
98. Hazen KC, Theisz GW, Howell SA. Chronic urinary tract infection due to *Candida utilis*. *J Clin Microbiol* 1999; 37(3): 824-827.
99. Fujino S, Akiyama D, Akaboshi S, Fujita T, Watanabe Y, Tamai Y. Purification and characterization of phospholipase B from *Candida utilis*. *Biosci Biotech Bioch* 2006; 70(2): 377-386.
100. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Detecção e Identificação dos Fungos de Importância Médica. Módulo VII. 2004. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/microbiologia/mod_7_2004.pdf Acessado em: 20.09.2008.
101. Larone DH. Medically important fungi: a guide to identification. 4ª. Ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2002.
102. Sidrim JJC, Rocha MFG. Micologia médica à luz de autores contemporâneos. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2004.
103. Houang ETS, Chu KC, Koehler AP, Cheng AFB. Use of CHROMagar candida for genital specimens in the diagnostic laboratory. *J Clin Pathol* 1997; 50: 563-565.
104. Urizar JMA. Candidíase orais. *Rev Iberoam Micol* 2002; 19: 17-21.
105. Cortés CM, Oksenberg DR, Afani AS, Defilippi CC, Madrid AMS. Candidíase esofágica em paciente imunocompetentes: estudo clínico e imunológico. *Rev Med Chile* 2004; 132: 1394-1389.
106. Perazzo PSL, Martin LRL, Moura MPC, Melo MAM, Carvalho MS. Candidíase laringea isolada em paciente imunocompetente: relato de caso e revisão literária pertinente. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2004; 70(2): 278-282.
107. Lupetti A, Guzzi G, Paladine A, Swart K, Campa M, Senesi S. Molecular typing of *Candida albicans* in oral candidiasis: karyotype epidemiology with human immunodeficiency virus-seropositive patients in comparison with that with healthy carriers. *J Clin Microbiol* 1995; 33(5): 1238-1242.
108. Coogan MM, Fidel-Jr PL, Komesu MC, Maeda N, Samaranyake LP. *Candida* and mycotic infections. *Adv Dent Res* 2006; 19: 130-138.
109. Sánchez-Vargas LO, Pérez-Rios P, Romo-García J, Corona-Izquierdo FP, Hidalgo-Loperena H, Franco-Martínez F. Determinación de pH salival y cultivo en pacientes con candidosis bucal VIH positivos y VIH negativos. *Rev Iberoam Micol* 2002; 19: 155-160.
110. Candido RC, Azevedo RVP, Komesu MC. Enzimotipagem de espécies do gênero *Candida* isoladas da cavidade bucal. *Rev Soc Bras Med Trop* 2000; 33(5): 437-442.
111. Geiger AM, Foxman B, Gillespie BW. The epidemiology of vulvovaginal candidiasis among university students. *Am J Public Health* 1995; 85(8): 1146-1148.
112. Neto AA, Hamdan JS, Souza RC. Prevalência de cândida na flora vaginal de mulheres atendidas num serviço de planejamento familiar. *RBGO* 1999; 21(8): 441-445.
113. Cardona-Castro N, Revankar G, Ortiz P, Cuervo C, Kirkpatrick WR, McAtee RK et al. Proteinase detection, DNA typing and antimycotic susceptibility of *Candida* isolates from colombian women with vulvovaginal candidiasis. *Rev Iberoam Micol* 2002; 19: 89-94.
114. Shinobu CS, Ogatta SFY, Bizerra F, Furlaneto L, Peralta RM, Svidzinski TIE et al. Lack of association between genotypes and virulence factors in *C. albicans* strains isolated from vagina secretion. *Braz J Microbiol* 2007; 38: 467-471.
115. Foxman F. The epidemiology of vulvovaginal candidiasis: risk factors. *Am J Public Health* 1990; 80(3): 329-341.
116. Okungbowa FI, Isikhuemhen OS, Dede APO. The distribution frequency of *Candida* species in the genitourinary tract among symptomatic individuals in Nigerian cities. *Rev Iberoam Micol* 2003; 20: 60-63.
117. Waugh MA, Evans EGV, Nayyar KC, Fong R. Clotrimazole (canesten) in the treatment of candidal balanitis in men. *Brit J Vener Dis* 1978; 54: 184-186.
118. Stary A, Soeltz-Szoets J, Ziegler C, Kinghorn GR, Roy KB. Comparison of the efficacy and safety of oral fluconazole, and topical clotrimazole in patients with candida balanitis. *Genitourin Med* 1996; 72: 98-102.
119. Yosipovitch G, Tur E, Cohen O, Rusecki Y. Skin surface pH in intertriginous areas in NIDDM patients: possible correlation to candidal intertrigo. *Diabetes Care* 1993; 16(4): 560-563.
120. Wagner DK, Sohnle PG. Cutaneous defenses against dermatophytes and yeasts. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8(3): 317-335.
121. Gonzáles MI, Mendoza M, Albornoz MB, Apitz-Castro R. Efectos del ajoeno sobre dermatofitos, *Candida albicans* y *Malassezia furfur*. *Rev Iberoam Micol* 1998; 15: 277-281.
122. Okeke CN, Tsuboi R, Ogawa H. Quantification of *Candida albicans* actin mRNA by the lightcycler system as a means of assessing viability in a model of cutaneous candidiasis. *J Clin Microbiol* 2001; 39(10): 3491-3494.
123. Oyefara BI, Kim HC, Danziger RN, Carroll M, Greene JM, Douglas SD. Autoimmune hemolytic anemia in chronic mucocutaneous candidiasis. *Clin Diagn Lab Immun* 1994; 1(1): 38-43.
124. Carvalho PL, Bacellar O, Neves NA, Carvalho EM, Jesus AR. Avaliação da resposta imune celular em pacientes com candidíase recorrente. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003; 36(5): 571-576.
125. Kobrynski L, Tanimune L, Kilpatrick L, Campbell DE, Douglas SD. Production of T-helper cell subsets and cytokines by lymphocytes from patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *Clin Diagn Lab Immun* 1996; 3(6): 740-745.
126. Lilic D, Gravenor I, Robson N, Lammas DA, Drysdale P, Calvert JE et al. Deregulated production of protective cytokines in response to *Candida albicans* infection in patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *Infect Immun* 2003; 71(10): 5690-5699.
127. Crocco EI, Mimica LMJ, Muramatu LH, Garcia C, Souza VM, Ruiz LRB et al. Identificação de espécies de *Candida* e suscetibilidade antifúngica in vitro: estudo de 100 pacientes com candidíases superficiais. *An Bras Dermatol* 2004; 76(6): 689-697.
128. Darmstadt GL, Dinulos JG, Miller Z. Congenital cutaneous candidiasis: clinical presentation, pathogenesis, and management guidelines. *Pediatrics* 2000; 105: 438-444.
129. Hilmioğlu-Polat S, Metin DY, Inci R, Dereli T, Kiliç İ, Tumbay E. Non-dermatophytic molds as agents of onychomycosis in Izmir, Turkey – a prospective study. *Mycopathologia* 2005; 160: 125-1258.
130. Simonetti O, Bernadini ML, Arzeni D, Cellini A, Barchiesi F, Offidani A. Epidemiology of onychomycosis and paronychia in the area of Ancona (Italy) over a period of 5 years. *Mycopathologia* 2004; 158: 271-274.
131. Martins EA, Guerrer LV, Cunha KC, Soares MMCN, Almeida MTG. Onicomíose: estudo clínico, epidemiológico e micológico no município de São José do Rio Preto. *Rev Soc Bras Med Trop* 2007; 40(5): 596-598.

132. Souza EAF, Almeida LMM, Guilhermetti E, Mota VA, Rossi RM, Svidzinski TIE. Frequência de onicomioses por leveduras em Maringá, Paraná, Brasil. *An Bras Dermatol* 2007; 82(2): 151-156.
133. Arenas R, Ruiz-Esmenjaud J. Onicomiose na infância: uma perspectiva atual com ênfase na revisão do tratamento. *An Bras Dermatol* 2004; 79(2): 225-232.
134. Araújo AJG, Bastos OM, Souza MAJ, Oliveira JC. Ocorrência de onicomioses em pacientes atendidos em consultório dermatológicos da cidade do Rio de Janeiro, Brasil. *An Bras Dermatol* 2003; 78(3): 299-308.
135. Miranda KC, Araújo CR, Khrais CHA, Lemos JA Costa CR, Souza LKH et al. Identificação de leveduras do gênero *Candida* nas unhas e em descamação de pele em Goiânia (GO), durante o ano de 2003. *Rev Patol Trop* 2005; 34(1): 123-128.
136. Godoy-Martinez P, Nunes FG, Tomimori-Yamashita J, Urritia M, Zaror L, Silva V et al. Onychomycosis in São Paulo, Brasil. *Mycopathologia* 2009; 168: 111-116.
137. Arrese JE, Valverde JC, Pierard GE. Un nuevo enfoque sobre la epidemiología de las onicomioses. *Rev Iberoam Micol* 2005; 22: 163-166.
138. Chanussot C, Arenas R. Infecção micótica plantar e interdigital em pacientes con onicomiosis. *Rev Iberoam Micol* 2007; 24: 118-121.
139. Escobar ML, Carmona-Fonseca J. Onicomiosis por hongos ambientales no dermatofíticos. *Rev Iberoam Micol* 2003; 20: 6-10.
140. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Nouér AS, Arthington-Skaggs B, Matta DA et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol* 2006; 44(8): 2816-2823.
141. Tumbarello M, Posteraro B, Trecarichi EM, Fiori B, Rossi M, Porta R et al. Biofilm production by *Candida* species and inadequate antifungal therapy as predictors of mortality for patients with candidemia. *J Clin Microbiol* 2007; 45(6): 1843-1850.
142. Sandven P, Bevanger L, Digranes A, Haukland HH, Mannsaker TT, Gaustad P. Candidemia in Norway (1991 to 2003): results from a nationwide study. *J Clin Microbiol* 2006; 44(6): 1977-1981.
143. Vigouroux S, Morin O, Moreau P, Harousseau J-L, Milpied N. Candidemia in patients with hematologic malignancies: analysis of 7 years' experience in a single center. *Haematologica* 2006; 91: 717-718.
144. Sandven P. Epidemiology of candidemia. *Rev Iberoam Micol* 2000; 17: 73-81.
145. Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, Heins-Vaccari EM, Melo NT. Tratado de micologia médica Lacaz. 9ª ed. São Paulo: Editora Sarvier; 2002.
146. Kalkanci A, Kokturk N, Senol E, Acar K, Guzel O, Sancak B et al. Could *Candida dubliniensis* be involved in lung fungal balls? *Rev Iberoam de Micol* 2005; 22: 157-159.
147. Rodrigues GMC, Capobianco TD, Atique TSC, Conceição LM, Fraga VD, Giannini MJS et al. Estudo de colonização por *Candida* sp. na cavidade oral de indivíduos soropositivos e soronegativos para HIV-1 no Noroeste Paulista, Brasil. *Rev Panam Infectol* 2007; 9(3): 26-31.
148. Lima KM, Delgado M, Rego RSMR, Castro CMMB. *Candida albicans* e *Candida tropicalis* isoladas de onicomiose em pacientes HIV-positivo: co-resistência in vitro aos azólicos. *Rev Patol Trop* 2008; 37(1): 57-64.
149. Ramage G, Saville SP, Thomas DP, López-Ribot JL. *Candida* biofilms: an update. *Eukaryotic Cell* 2005; 4(4): 633-638.
150. Durán EL, Mujica MT, Jewtuchowicz VM, Finkelievich JL, Pinoni MV, Iovannitti CA. Estudio de la variabilidad genética entre aislamientos clínicos de *Candida albicans* formadores de biopelículas. *Rev Iberoam Micol* 2007; 24: 268-271.
151. Ramage G, Vandewalle K, Wickes BL, López-Ribot JL. Characteristics of biofilm formation by *Candida albicans*. *Rev Iberoam Micol* 2001; 18: 163-170.
152. Douglas LJ. Medical importances of biofilms in *Candida* infections. *Rev Iberoam Micol* 2002; 19: 139-143.
153. Weber K, Sohr R, Schulz B, Fleischhacker M, Ruhnke M. Secretion of E, E-Farnesol and biofilm formation in eight different *Candida* species. *Antimicrob Agents Ch* 2008; 52(5): 1859-1861.
154. Kuhn DM, Chandra J, Mukherjee PK, Ghannoum MA. Comparison of biofilms formed by *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* on bio-prosthetic surfaces. *Infect Immun* 2002; 70(2): 878-888.
155. Baddley JW, Benjamim-Jr DK, Patel M, Miró J, Athan E, Barsic B et al. *Candida* infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol* 2008; 27: 519-529.
156. Lusini M, Chello M, Pollari F, Covino E. Giant vegetation in prosthetic valve *Candida albicans* endocarditis. *Eur J Cardio-Thorac* 2008; 34: 456.
157. Godoy G, Wahab AS, Lima ALH, Moreira H. Endoftalmite por *Candida albicans* após transplante penetrante de córnea – relato de caso. *Arq Bras Oftalmol* 2004; 67: 349-352.
158. Blázquez EP. Fondo de ojo en el paciente crítico no neutropénico: endoftalmitis candidiásica. *Rev Iberoam Micol* 2006; 23: 16-19.
159. Jong AY, Chen SHM, Stins MF, Kim KS, Tuan TL, Huang S-H. Binding of *Candida albicans* enolase to plasmin(ogen) results enhanced invasion of human brain microvascular endothelial cells. *J Med Microbiol* 2003; 52: 615-622.
160. Till JWOV, Modderman PW, Boer M, Hart MHL, Beld MGH, Boermeester MA. Mannose-binding lectin deficiency facilitates abdominal *Candida* infections in patients with secondary peritonitis. *Clin Vaccine Immunol* 2008; 15(1): 65-70.
161. Neto MM, Costa RS, Reis MA, Garcia TMP, Ferraz AS, Saber LTS et al. Candidíase em pacientes transplantados renais. *Rev Soc Bras Med Trop* 1997; 30(6): 485-491.
162. Larregina A, Bartoletti B, Romano H, Paniccia L, Polini NN. Candidiasis hepatoesplénica en un paciente com leucemia mieloide aguda. *Rev Argent Microbiol* 2004; 36: 28-30.
163. Rodríguez VE, Freuler CB, Ezcurra C, Durlach RA. Colecistitis aguda e infección de la via biliar por *Candida*. *Rev Iberoam Micol* 2007; 24: 152-154.
164. Franquet T, Muller NL, Lee KS, Oikonomou A, Flint JD. Pulmonary candidiasis after hematopoietic stem cell transplantation: thin-section CT findings. *Radiology* 2005; 236(1): 332-337.
165. Chakrabarti A, Rao P, Tarai B, Shivaprakash R, Wig J. *Candida* in acute pancreatitis. *Surgery Today* 2007; 37: 207-211.
166. Oliveira RDR, Maffei CML, Martinez R. Infecção urinária hospitalar por leveduras do gênero *Candida*. *Rev Ass Med Bras* 2001; 47(3): 231-235.
167. Colombo AL, Guimarães T. Candidúria: uma abordagem clínica e terapêutica. *Rev Soc Bras Med Trop* 2007; 40(3): 332-337.

Endereço para correspondência:

DIANA BRIDON DA GRAÇA SGARBI

Instituto Biomédico, Universidade Federal Fluminense
Rua Prof. Hernani Pires de Melo 101/209, Laboratório de Estruturas Superficiais de Fungos
São Domingos, Niterói – RJ
CEP: 24210-130
E-mail: dbridon@globocom

Recebido em: 15.01.2010

Aprovado em: 25.04.2010