

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

LEANDRE CARMEM WILOT

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO E DIAGNÓSTICO DE CANDIDEMIA  
EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO EXTREMO SUL DO BRASIL**

RIO GRANDE

2024

## Ficha Catalográfica

W744p Wilot, Leandre Carmem.  
Perfil clínico-epidemiológico e diagnóstico de candidemia em  
Hospital Universitário do extremo sul do Brasil / Leandre Carmem  
Wilot. – 2024.  
95 f.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande –  
FURG, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Rio  
Grande/RS, 2024.

Orientadora: Dra. Melissa Orzechowski Xavier.

Coorientadora: Dra. Vanice Rodrigues Poester.

1. *Candida* spp. 2. Epidemiologia 3. Fungemia 4. Hemocultura  
I. Xavier, Melissa Orzechowski II. Poester, Vanice Rodrigues  
III. Título.

CDU 616-036.22

Catologação na Fonte: Bibliotecário José Paulo dos Santos CRB 10/2344



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**LEANDRE CARMEM WILOT**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação  
em Ciências da Saúde da Universidade Federal do  
Rio Grande, como requisito parcial à obtenção do  
título de doutora em Ciências da Saúde.

**Orientadora:** Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Melissa Orzechowski Xavier

**Coorientadora:** Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup> Vanice Rodrigues Poester

RIO GRANDE

2024

**Leandre Carmem Wilot**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande, como requisito parcial à obtenção do título de doutora em Ciências da Saúde.

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO E DIAGNÓSTICO DE CANDIDEMIA EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO EXTREMO SUL DO BRASIL**

**Banca examinadora**

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Cecília Bittencourt Severo - UFCSPA

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Helena Schirmer - UFCSPA

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Ivy Bastos Ramis - FURG

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Daniela Fernandes Ramos Soares (Suplente) – FURG

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Melissa Orzechowski Xavier (Orientadora) – FURG

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Vanice Rodrigues Poester (Coorientadora) – FURG

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a todos que contribuíram direta ou indiretamente para a concretização desta etapa de crescimento profissional e pessoal tão importante.

Agradeço ao corpo técnico dos setores do Laboratório de Micologia – FAMED/FURG pelo apoio, disponibilidade e suporte, fundamentais ao longo deste processo.

Agradeço à equipe do Laboratório de Análises Clínicas HU-FURG/EBSERH por toda a colaboração prestada para desenvolvimento dessa tese.

Agradeço ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde e à FURG pela oportunidade e qualidade de ensino.

Agradeço à minha família, especialmente ao meu esposo e ao meu filho, pela essência, pela paciência, pelo incentivo e pela força.

Meu agradecimento a minha Coorientadora, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Vanice, pela dedicação, paciência e valiosos ensinamentos. Meu eterno agradecimento a minha Orientadora, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Melissa Orzechowski Xavier, cujos exemplos de profissionalismo, dedicação, resiliência, ética e perseverança são um modelo a ser seguido. Sempre muito prática e objetiva, agradeço pela oportunidade, orientação, confiança e conhecimento que me foram depositados.

## RESUMO

Entre os fungos de interesse médico, as leveduras do gênero *Candida* são de extrema importância, causando desde lesões leves superficiais a infecções invasivas graves. A candidemia, infecção de corrente sanguínea por *Candida* spp., representa importantes taxas de morbidade e mortalidade hospitalar. Considerando a importância da detecção precoce de candidemia, e a escassez de dados na literatura quanto a prevalência dessa fungemia no extremo sul do Brasil, este estudo objetivou evidenciar o perfil clínico-epidemiológico dos casos de candidemia em um hospital terciário no sul do Rio Grande do Sul (HU-FURG/EBSERH) nos últimos 05 anos, e o perfil de suscetibilidade dos isolados, bem como avaliar o impacto de distintos meios de hemocultura na precocidade diagnóstica. Para avaliação do perfil clínico-epidemiológico foram coletadas informações dos bancos de dados e dos prontuários de todos os pacientes com diagnóstico de candidemia e foram avaliados a taxa de mortalidade, o agente etiológico e seu perfil de suscetibilidade, as unidades hospitalares de origem, a taxa de incidência, a prevalência anual e total, além dos desfechos, como óbito ou alta hospitalar. No período de 2019 a 2023, foram diagnosticados 44 pacientes com candidemia no HU-FURG/EBSERH, correspondendo a uma taxa de incidência média de 2,2 casos a cada 1.000 internações. Com relação a unidade de origem, a maior incidência foi registrada na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) neonatal, com taxa de 26 casos a cada 1.000 internações. As espécies mais prevalentes foram *C. albicans*, responsável por 56,8% dos casos, seguida de *C. parapsilosis* em 29,5%. A taxa de resistência antifúngica (fluconazol, anfotericina B e micafungina) dos isolados foi de 15,4%. Os fatores predisponentes para candidemia foram uso de antibióticos de amplo espectro, acesso venoso central, uso de esteroides, uso de nutrição parenteral total e cirurgia abdominal recente e/ou ventilação mecânica. A taxa de mortalidade com maior índice observado (92%) ocorreu na UTI adulto. Para avaliação da relação entre meio de cultivo e precocidade diagnóstica foram realizados experimentos incluindo seis espécies de *Candida*, utilizando meio específico BD BACTEC™ Myco/F Lytic (Myco) e inespecífico BD BACTEC™ Plus Aerobic/F (Aero). O inóculo, ajustado a 5-25 unidades formadoras de colônias por mililitro (UFC/mL), foi adicionado a 2 mL de sangue total de voluntários saudáveis e semeado em frascos de hemocultura específicos para fungos (Myco) e inespecíficos (Aero), os quais foram incubados a 37°C no sistema automatizado BD BACTEC™ FX 40 até detecção automatizada de crescimento. Os experimentos foram realizados em duplicata. O cálculo da média do tempo de detecção para cada espécie foi calculado e comparado entre os distintos

meios de cultivo. As espécies *C. albicans* e *Nakaseomyces glabratus* (*Candida glabrata*), foram detectadas 17 e 21,8 horas mais precocemente quando utilizados frascos específicos para fungos (Myco) em comparação com frascos para aeróbios. O estudo contribuiu para o conhecimento da prevalência e do impacto das candidemias no HU-FURG/EBSERH agregando dados importantes ao controle de infecção hospitalar e contribuiu para a literatura científica nacional, subsidiando medidas específicas de prevenção, controle, e de melhoria diagnóstica local, tendo como resultado benefícios à comunidade regional e à saúde pública.

**Palavras-chave:** *Candida* spp., epidemiologia, fungemia, hemocultura.

**ODS contemplado (s):** 3 - Saúde e Bem-estar; 4 - Educação de Qualidade; 9 - Indústria, Inovação e Infraestrutura.

## ABSTRACT

Among medically relevant fungi, yeasts of the genus *Candida* are of extreme importance, causing anything from mild superficial lesions to severe invasive infections. Candidemia, a bloodstream infection caused by *Candida* spp., represents significant rates of hospital morbidity and mortality. Given the importance of early detection of candidemia and the scarcity of data in the literature regarding the prevalence of this fungemia in southern Brazil, this study aimed to highlight the clinical-epidemiological profile of candidemia cases in a tertiary hospital in the south of Rio Grande do Sul (HU-FURG/EBSERH) over the past 5 years, as well as the susceptibility profile of the isolates, and to evaluate the impact of different blood culture media on early diagnosis.

To assess the clinical-epidemiological profile, data were collected from databases and medical records of all patients diagnosed with candidemia, and mortality rate, etiologic agent and its susceptibility profile, hospital units of origin, incidence rate, total and annual prevalence, in addition to outcomes, such as death or hospital discharge, were evaluated. From 2019 to 2023, 44 patients with candidemia were diagnosed at HU-FURG/EBSERH, corresponding to an average incidence rate of 2.2 cases per 1,000 hospitalizations. Regarding the unit of origin, the highest incidence was recorded in the neonatal ICU (Intensive Care Unit), with a rate of 26 cases per 1,000 hospitalizations. The most prevalent species were *C. albicans*, responsible for 56.8% of cases, followed by *C. parapsilosis* in 29.5%. The rate of antifungal resistance (fluconazole, amphotericin B, and micafungin) among the isolates was 15.4%. The predisposing factors for candidemia included the use of broad-spectrum antibiotics, central venous access, use of steroids, total parenteral nutrition, recent abdominal surgery, and/or mechanical ventilation. The highest mortality rate (92%) was observed in the adult ICU.

To assess the relationship between culture medium and early diagnosis, experiments were conducted with six *Candida* species using the specific medium BD BACTEC™ Myco/F Lytic (Myco) and the non-specific BD BACTEC™ Plus Aerobic/F (Aero). The inoculum, adjusted to 5-25 colony-forming units per milliliter (CFU/mL), was added to 2 mL of whole blood from healthy volunteers and inoculated into blood culture bottles specific for fungi (Myco) and non-specific (Aero), which were incubated at 37°C in the automated BD BACTEC™ FX 40 system until automated growth detection. The experiments were performed in duplicate. The average detection time for each species was calculated and compared between the different culture media. The species *C. albicans* and *Nakaseomyces glabratus* (*Candida glabrata*) were detected



17 and 21.8 hours earlier when using the specific fungal bottles (Myco) compared to the aerobic bottles.

The study contributed to knowledge about the prevalence and impact of candidemia at HU-FURG/EBSERH, adding important data to hospital infection control, and contributed to the national scientific literature, supporting specific measures for prevention, control, and local diagnostic improvement, resulting in benefits to the regional community and public health.

**Keywords:** *Candida* spp., epidemiology, fungemia, blood culture.

**SDG contemplated:** 3 - Health and Well-being; 4 - Quality Education; 9 - Industry, Innovation and Infrastructure.

## LISTA DE FIGURAS

### ARTIGO 1

**Figure 1.** Mean of time to detection (TTD) in hours, of *C. albicans*, *N. glabratus* (*C. glabrata*), *C. parapsilosis*, *M. guilliermondii* (*C. guilliermondii*), *P. kudriavzevii* (*C. krusei*) and *C. tropicalis* in BD BACTEC™ Plus Aerobic/F (Aero) or BD BACTEC™ Mycosis IC/F Lytic (Myco) bottles. *C. albicans* and *N. glabratus* (*C. glabrata*) were detected earlier in the Myco bottles, when compared with Aero bottles,  $p=0.02$  and  $p=0.018$ , respectively. Detection of *C. parapsilosis*, *M. guilliermondii* (*C. guilliermondii*) and *P. kudriavzevii* (*C. krusei*) was similar in time in both bottles ( $p=0.3$ ;  $p=0.8$  and  $p=0.16$ , respectively). *C. tropicalis* was detected in Aero bottles earlier ( $p=0.014$ ). \*statistical difference.....43

### MANUSCRITO 1

**Figure 1.** Non-linear annual distribution of candidemia patients (number of cases and prevalence rate) diagnosed during a five-year study conducted at the HU-FURG/EBSERH...54

## LISTA DE TABELAS

### ARTIGO 1

**Table 1.** Biological duplicate (1 and 2) results of the time to detection (TTD) in hours, of *C. albicans*, *N. glabratus* (*C. glabrata*), *C. parapsilosis*, *M. guilliermondii* (*C. guilliermondii*), *P. kudriavzevii* (*C. krusei*), and *C. tropicalis* in BD BACTEC™ Plus Aerobic/F (Aero) or BD BACTEC™ Mycosis IC/F Lytic (Myco) bottles.....42

### MANUSCRITO 1

**Table 1.** Clinical-epidemiological data of 44 patients with candidemia at the University Hospital Dr. Miguel Riet Corrêa Jr. (HU-FURG/EBSERH, Rio Grande, Brazil, RS), 2019-2023.....55

**Table 2.** Impact of risk factors, treatment and causative specie on the outcome of 15 patients with candidemia in neonatal intensive care unit at the University Hospital Dr. Miguel Riet Corrêa Jr. (HU-FURG/EBSERH, Rio Grande, Brazil, RS) 2019-2023.....56

**Table 3.** Antifungal susceptibility test results of 39 isolates of *Candida* spp. from a five-year study conducted at a tertiary hospital from Southern Brazil.....57

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALS3	<i>Agglutinin-Like Sequence 3</i> (Sequência 3 Semelhante à Aglutinina)
APAC	Ásia-Pacífico
APACHE II	<i>Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II</i>
BDG	$\beta$ -(1,3)-glucano
CDC	<i>Centers for Disease Control</i> (Centro de Controle e Prevenção de Doenças)
CI	Candidíase invasiva
CIMs	Concentrações Inibitórias Mínimas
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i> (Doença do coronavírus 2019)
CVC	Cateter Venoso Central
EBSERH	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
ECE1	<i>Epithelial and Endothelial Cell E1</i> (Célula Epitelial e Endotelial E1)
ECMM	<i>European Confederation of Clinical Mycology</i> (Confederação Europeia de Micologia Clínica)
EGF	<i>Epidermal Growth Factor</i> (Fator de Crescimento Epidérmico)
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> (Imunoenzimático)
EPA6	<i>Enanchin-like Adhesin 6</i> (Proteína de Adesão Semelhante à Enanchina 6)
ESCMID	<i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease</i> (Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Infecção as diretrizes de doenças infecciosas)
EUCAST	<i>European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i> (Comitê Europeu de Teste de Suscetibilidade Antimicrobiana)
EV	Endovenosa
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (Administração de Alimentos e Medicamentos)
FKS	<i>Glucan Synthase</i> (Glucano Sintetase)
FURG	Universidade Federal de Rio Grande
HER2	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i> (Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano Tipo 2)

HIV/AIDS	Síndrome da Imunodeficiência por HIV
IDSA	<i>Infections Diseases Society of America</i> (Sociedade de Doenças Infecciosas da América)
IRAS	Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde
ITS	<i>Internal Transcribed Spacer</i> (Espaço Transcrito Interno)
MALDI-TOF MS	<i>Matrix Assisted Laser Desorption Ionization - Time-of-flight - Mass Spectrometry</i> (Espectrometria de Massa por Ionização e Dessorção a Laser Assistida por Matriz)
MEC	Matriz Extracelular
M-PCR	PCR multiplex
NTP	Nutrição Parenteral
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i> (Reação em Cadeia Polimerase)
PCR-RFLP	<i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i> (Polimorfismo de Comprimento de Fragmentos de DNA)
PNA-FISH	<i>Peptide Nucleic Acid Fluorescence In Situ Hybridization</i> (Fluorescente de Ácido Nucleico Peptídico)
PVHIV/aids	Pessoas Vivendo Com HIV/aids
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RN	Recém-Nascido
ROS	Estresse oxidativo reativo
SAPS	<i>Secreted Aspartyl Proteases</i> (Proteinases Aspárticas Secretadas)
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2</i> (Síndrome Respiratória Aguda Grave do Coronavírus-2)
SCIH	Serviço de Controle de Infecção Hospitalar
SSA1	<i>Members of the HSP70 family of heat shock proteins</i> (membros da família das proteínas do choque térmico)
TARV	Terapia Anti-Retroviral
UFC/mL	Unidade Formadora de Colônia/mL
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTIs	Unidades de Terapia Intensiva
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>14</b>
<b>2.1 <i>Candida</i> spp. e candidemia.....</b>	<b>14</b>
<b>2.2 Epidemiologia.....</b>	<b>20</b>
<b>2.3 Fatores predisponentes e grupos de risco para a candidemia .....</b>	<b>25</b>
<b>2.4 Diagnóstico de candidemia .....</b>	<b>28</b>
<b>2.5 Tratamento da candidemia.....</b>	<b>32</b>
2.5.1 Antifúngicos.....	32
2.5.2 Estratégias terapêuticas.....	35
2.5.3 Monitoramento da sensibilidade aos antifúngicos.....	37
<b>2.6 Profilaxia.....</b>	<b>40</b>
<b>3 JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>42</b>
<b>4 OBJETIVOS .....</b>	<b>43</b>
<b>4.1 Objetivo geral.....</b>	<b>43</b>
<b>4.2 Objetivos específicos.....</b>	<b>43</b>
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>44</b>
ARTIGO 1.....	44
MANUSCRITO 1.....	55
<b>6 CONCLUSÕES.....</b>	<b>69</b>
<b>7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>68</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>71</b>
<b>ANEXO 1 – PARECER DO CEP .....</b>	<b>88</b>
<b>ANEXO 2 – ARTIGO PUBLICADO .....</b>	<b>89</b>



## 1 INTRODUÇÃO

O gênero *Candida* é constituído por aproximadamente 200 espécies e é considerado o principal grupo de fungos patogênicos oportunistas (Tudela; Denning, 2017). *Candida* spp. compõe a microbiota normal da pele hígida e do trato gastrointestinal, no entanto, diversas espécies são potenciais patógenos pela expressão de fatores de virulência, como produção de enzimas e toxinas, capacidade de formar biofilme e estruturas filamentosas que auxiliam na invasão tecidual, entre outras estratégias (Cavalheiro; Teixeira, 2018; Lopes; Lionakis, 2022; Monfredini *et al.*, 2018).

Em pacientes imunocomprometidos, incluindo pessoas vivendo com HIV/aids (PVHIV/aids), pacientes transplantados ou em tratamento quimioterápico, prematuros, pacientes que fazem o uso de dispositivos médicos invasivos ou realizaram cirurgia abdominal prévia, as leveduras do gênero *Candida* podem desencadear uma doença invasiva com infecção de corrente sanguínea denominada candidemia (Colombo *et al.*, 2017; Limper *et al.*, 2017). Apesar de infecções bacterianas constituírem a causa mais comum de doença infecciosa em unidades de terapia intensiva (UTIs), as infecções fúngicas, principalmente candidemias, são um desafio significativo no contexto das infecções hospitalares (Oz *et al.*, 2020).

Estudos demonstram que leveduras do gênero *Candida* geralmente estão entre os cinco principais agentes etiológicos de infecções de corrente sanguínea (Colombo *et al.*, 2017; Magill *et al.*, 2018). As candidemias repercutem no aumento do tempo de internação hospitalar e em maiores custos hospitalares. Em adição, sua taxa de mortalidade pode variar de acordo com grupos de risco, acesso a diagnóstico e tratamento precoce, entre outros (Koehler *et al.*, 2019). De fato, a detecção precoce de candidemia é uma importante estratégia capaz de colaborar para a precoce farmacoterapia, redução do tempo de internação, menor mortalidade e prevenção de complicações graves associadas a essa infecção fúngica (Schroeder *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2020b).

As fungemias são consideradas doenças negligenciadas e candidemia não é de notificação obrigatória (Queiroz-Telles *et al.*, 2017; Tudela; Denning, 2017). Considerando a severidade da doença e o alto índice de mortalidade relacionadas à candidemia, há necessidade de estudos que realizem levantamentos clínicos e epidemiológicos da doença em hospitais locais, regionais e de referência, bem como estudos buscando otimizar o tempo de detecção de *Candida* spp. em corrente sanguínea com intuito de agregar conhecimento e contribuir para o enfrentamento desta problemática no que diz respeito a saúde pública e individual do paciente.



## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 *Candida* spp. e candidemia

As leveduras do gênero *Candida* são unicelulares e variam de forma esférica a elipsoidal com dimensões de 3 a 15 µm. São classificadas taxonomicamente no Reino *Fungi*, Filo *Ascomycota*, Classe *Saccharomycetes*, Ordem *Saccharomycetales* e Família *Saccharomycetaceae*, e podem ser encontradas em diversos ecossistemas, incluindo solo, alimentos e água, além de fazer parte da microbiota de humanos e animais. As leveduras apresentam parede celular com composição variável de glucanas, mananas e quitina, e presença de membrana celular com esteróis. Esses componentes determinam a forma das leveduras e conferem proteção ao estresse osmótico e ambiental. No homem, esses microrganismos possuem uma considerável capacidade adaptativa, podendo desenvolver-se na presença e na ausência de oxigênio e a reprodução ocorre, predominantemente, de maneira assexuada (Giolo; Inez; Svidzinski, 2010).

Espécies de *Candida* são encontradas na pele e no trato gastrointestinal da população saudável (Eggimann *et al.*, 2015). Esses microrganismos tornam-se patogênicos caso ocorram alterações nos mecanismos de defesa do hospedeiro ou o comprometimento de barreiras anatômicas e, quando alcançam a corrente sanguínea, no ambiente hospitalar causam infecção sistêmica, denominada candidemia (Colombo *et al.*, 2017).

A infecção sanguínea causada pelo gênero *Candida* representa preocupação assistencial devido à elevada morbidade e mortalidade. Essas infecções são consideradas significativas no contexto das Infecções Relacionadas à Assistência a Saúde (IRAS), podendo ocorrer durante a internação hospitalar ou estar relacionadas a procedimentos realizados em unidades de saúde (Delaloye; Calandra, 2014; Koehler *et al.*, 2019; De Almeida *et al.*, 2021).

Mais de 17 espécies de *Candida* já foram relatadas como agentes de candidemia em seres humanos; porém cinco [*C. albicans*, *N. glabratus* (*C. glabrata*), *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *P. kudriavzevii* (*C. krusei*)] representam mais de 90% dos casos (Pappas *et al.*, 2016; Jamiu *et al.*, 2021). Essas espécies apresentam diferenças no tamanho e formato de suas células, na composição da parede celular, na sensibilidade aos antimicrobianos, e na produção de fatores de virulência (Whibley; Gaffen, 2015).

*Candida* spp. pode tornar-se patogênica por expressar fatores de virulência, como a produção de adesinas e invasinas, proporcionando-lhe a habilidade de aderir a diversos epitélios e mucosas. Além disso, a formação de pseudo-hifas (estruturas filamentosas) decorrentes de

seu pleomorfismo, termotolerância e produção de proteases e fosfolipases, bem como, toxinas (candidalísina), colaboram para a invasão tecidual (Kim, 2016; König; Hube; Kasper, 2020).

Recentemente, evidenciaram-se diferenças genotípicas significativas de algumas espécies de importância clínica do gênero, como *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae* e *C. rugosa*, sendo estas reclassificadas com mudança de gênero em *Pichia kudriavzevii*, *Nakaseomyces glabratus*, *Meyerozyma guilliermondii*, *Clavispora lusitaniae* e *Diutina rugosa*, respectivamente (Kidd; Abdolrasouli; Hagen, 2023). Por se tratar de uma reclassificação, ao longo do texto essas espécies serão mencionadas tanto pela nomenclatura atual quanto pela anterior.

Na década de 1980, *C. albicans* era a espécie predominante nas candidemias com taxas superiores a 80% (Pfaller; Diekema, 2007). Atualmente, a *C. albicans* tem sido responsável por cerca de 50% das infecções de corrente sanguíneas causadas pelo gênero *Candida*. Estudo indica o aumento progressivo ao longo das décadas de espécies de *Candida* não-*albicans* como causa de candidemia (Yang; Song; Li, 2021). De acordo com estudo realizado pelo programa de vigilância antimicrobiana o SENTRY incluindo países da América do norte, Ásia-Pacífico, América Latina e Europa, houve diminuição na frequência de candidemia por *C. albicans* de 57% para 46%, e aumento de outras espécies como: *N. glabratus* (*C. glabrata*), *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *P. kudriavzevii* (*C. krusei*), e *M. guilliermondii* (*C. guilliermondii*) (Pfaller *et al.*, 2019; Bourassa-Blanchette *et al.*, 2023).

Doenças fúngicas sistêmicas por *Candida* spp. geralmente têm origem endógena, principalmente devido à adesão de leveduras no epitélio intestinal do hospedeiro. Essa via de infecção predomina nas espécies *C. albicans*, *C. tropicalis*, *N. glabratus* (*C. glabrata*) e, ocasionalmente, *C. krusei*. Outra forma de infecção fúngica disseminada, igualmente importante, é a transmissão exógena, pelas mãos dos profissionais de saúde após o manuseio de pacientes ou de dispositivos hospitalares, como o cateter venoso. Espécies mais associadas a essa via incluem *C. auris*, *C. parapsilosis*, *C. lusitaniae* e *C. haemulonii*, e são frequentemente associados a surtos nosocomiais (Sprague; Kasper; Hube, 2022; Oliva *et al.*, 2023). Eventualmente, durante o parto, pode ocorrer a transmissão vertical, onde a *C. parapsilosis* é comumente identificada como o principal agente causador da infecção (Fundação Osvaldo Cruz, 2020).

*C. albicans* foi descrita pela primeira vez por Langenbeck em 1839. Alguns anos mais tarde, em 1890, Kopf denominou a espécie de *Monília albicans* e somente em 1923 Berkhout classificou como *C. albicans* (Sidrim; Rocha, 2004). Embora espécies de *Candida* não-*albicans* também possam causar candidemia, *C. albicans* continua sendo a espécie mais prevalente entre

as diversas espécies de *Candida* e possui características microbiológicas que lhe conferem adaptabilidade para colonizar as mucosas. Entre essas características, destaca-se o pleomorfismo, que é a capacidade de alterar, dependendo das condições de temperatura e do pH, sua morfologia entre a forma de levedura (brotamento) e a forma de hifa (filamentosa). *C. albicans* apresenta-se na forma arredondada denominada blastoconídio (4 a 6 µm), pseudo-hifas ou hifas e micélios verdadeiros, além do tubo germinativo, que é o prolongamento da célula-mãe leveduriforme (Tapia *et al.*, 2008; Giolo; Inez; Svidzinski, 2010). Na forma de hifa a *C. albicans* exibe propriedade aumentada de aderência, invasividade e patogenicidade. O pleomorfismo citado anteriormente, juntamente com proteinases e lipases secretadas pelas leveduras, constituem importantes fatores de virulência para a espécie (Basmaciyan *et al.*, 2019). Em superfícies abióticas ou sob tecidos, o biofilme é composto por densa rede de leveduras e células filamentosas envoltas em material exopolimérico, que contribui para infecções persistentes e recorrentes (Cavalheiro; Teixeira, 2018).

No intestino, condições predisponentes desencadeiam a transição de comensal da *C. albicans* para patógeno, permitindo a passagem ou a translocação da *C. albicans*, do lúmen intestinal para a corrente sanguínea. Essas condições incluem o desequilíbrio da microbiota intestinal devido ao uso prolongado de antibióticos, comprometimento do sistema imunológico (tratamento com quimioterápicos ou imunossupressores) e danos às funções da barreira epitelial devido a intervenções iatrogênicas, como tratamento citostático, cirurgia ou trauma (Pasqualotto *et al.*, 2006; Pfaller *et al.*, 2007; Allert *et al.*, 2018).

Duas rotas estão envolvidas na translocação intestinal por *C. albicans*, a paracelular (entre células do epitélio intestinal) e a transcelular (através de enterócitos viáveis ou inviáveis). O principal mecanismo de translocação da *C. albicans* é a rota transcelular que permeia as barreiras intestinais através da invasão epitelial e pode ser dividida em três estágios: adesão, invasão e dano (Sprague; Kasper; Hube, 2022). Cada uma dessas etapas requer a formação e infiltração de hifas, e a expressão de genes associados às hifas. Por exemplo, a expressão das proteínas com sequência semelhante à aglutinina (Als3) e membros da proteína do choque térmico (Ssa1) (heat shock protein ou HSP), quando associadas, permitem não só a adesão, mas também a endocitose das leveduras (Oliva *et al.*, 2023). Adicionalmente, a *Candida* spp. se liga ao receptor do fator de crescimento epidérmico (Egfr) e ao receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (Her2), esses receptores desempenham papéis importantes na regulação do crescimento e alongamento fúngico (filamentação). A etapa subsequente envolve a penetração ativa das estruturas fúngicas nas células hospedeiras que ocorre com auxílio de hidrolases, como as Saps (proteinases aspárticas secretadas), fosfolipases e lipases. A expressão

do gene de Célula Epitelial e Endotelial E1 (ECE1), que codifica e secreta a toxina peptídica candidalisina, junto com a presença de Saps, contribuem para o dano e a perda da integridade epitelial. Além disso, essas moléculas são responsáveis por induzir a quimiotaxia de leucócitos e promover respostas pró-inflamatórias no local da infecção. Finalmente, na corrente sanguínea ocorre desenvolvimento da *C. albicans* e disseminação para órgãos como fígado, baço e cérebro (McCarty *et al.*, 2016; Allert *et al.*, 2018; Basmaciyan *et al.*, 2019; Lopes; Lionakis, 2022; Sprague; Kasper; Hube, 2022).

Outro agente etiológico de relevância é *C. parapsilosis* descrito pela primeira vez em 1928 (Weems, 1992). As leveduras da *C. parapsilosis* apresentam de 2,5 a 4 µm de diâmetro e capacidade de formação de blastoconídeos e pseudo-hifas (Silva, 2011). O complexo *C. parapsilosis* é formado por três espécies, *C. parapsilosis*, *C. orthopsilosis* e *C. metapsilosis*, com variável sensibilidade aos antifúngicos e virulência (Ziccardi *et al.*, 2015; Chen *et al.*, 2020). *C. parapsilosis* produz fosfolipase, importante na patogenicidade da espécie, entretanto, cepas de *C. metapsilosis* ou *C. orthopsilosis* não são capazes de produzir essa enzima (Neji *et al.*, 2017). Em adição, a lipase produzida pela *C. parapsilosis* demonstra capacidade de modular a resposta imune celular e humoral, contribuindo para maior dano ao tecido do hospedeiro (Tóth *et al.*, 2019). A estrutura do biofilme de *C. parapsilosis* compreende morfologias de leveduras e pseudohifas, produzindo multicamadas de agregados celulares, com matriz extracelular (MEC) composta principalmente por carboidratos e baixos níveis de proteínas (Cavalheiro; Teixeira, 2018). A formação de biofilme ocorre em dispositivos médicos, como cateteres venosos centrais e periféricos, cateteres de hemodiálise e de diálise peritoneal, além de dispositivos prostéticos intracardíacos, contribuindo para a morbidade e mortalidade associadas à espécie (Ramage; Martinez; Lopez-Ribot, 2006).

*C. tropicalis* tem sido correlacionada com infecções tanto superficiais quanto sistêmicas em diversas regiões do mundo. Leveduras *C. tropicalis* apresentam células gemulantes elipsoidais e podem formar hifas verdadeiras (Ann Chai; Denning; Warn, 2010). *C. tropicalis* apresenta semelhanças moleculares com outras espécies do gênero, como *C. albicans*, incluindo a presença de adesinas e glicoproteínas que facilitam a invasão tecidual. Além disso, a ação de enzimas como fosfolipase, hemolisina, coagulase e estearase, bem como as proteinases aspárticas localizadas na superfície das paredes fúngicas, contribuem para a maior infectividade ao hospedeiro (Borg; Ruchel, 1990; Sasani *et al.* 2021). *C. tropicalis* pertence à microbiota humana normal da pele, trato gastrointestinal, geniturinário e respiratório. Esta espécie se destaca pela formação de biofilmes mais complexos, densos e espessos, com maiores quantidades de proteínas e carboidratos, em comparação com os biofilmes formados por *C.*

*albicans* (Kumari *et al.*, 2018; Lima *et al.*, 2022). Os biofilmes de *C. tropicalis* possuem uma estrutura composta principalmente por leveduras, embora algumas linhagens tenham exibido formas filamentosas com grande quantidade de MEC. Adicionalmente, os biofilmes de *C. tropicalis* são mais resistentes ao desprendimento da superfície do que os biofilmes formados por *C. albicans* (Cavalheiro; Teixeira, 2018). Devido a essa característica, a espécie é comumente relacionada a infecções em próteses articulares, problemas endodônticos e colite ulcerosa (Lohse *et al.*, 2018; Atiencia-Carrera *et al.*, 2022). Na América Latina a *C. tropicalis* tem sido documentada como um agente comum de candidemia não apenas em pacientes com câncer, mas também em pacientes adultos e crianças em estado crítico (Nucci; Colombo, 2007; Agnelli *et al.*, 2022).

*N. glabratus* (*C. glabrata*) foi classificada inicialmente como *Cryptococcus glabratus*, em 1917, posteriormente como *Torulopsis glabrata* (1938) (Yarrow; Meyer, 1978), como *C. glabrata*, em 1978 (Mcginnis *et al.*, 1984) e, recentemente, reclassificada como *Nakaseomyces glabratus* (Kidd; Abdolrasouli; Hagen, 2023). *N. glabratus* (*C. glabrata*) caracteriza-se morfológicamente por células leveduriformes medindo de 1 a 4 µm, menores quando comparadas às da *C. albicans*. Em ágar Sabouraud dextrose, *N. glabratus* (*C. glabrata*) apresenta colônias de cor branca à creme, de textura cremosa, brilhante e lisa (Larone, 2002). Destaca-se que a espécie não forma hifas ou pseudo-hifas a 37 °C e só assimila os açúcares glicose e trealose, ao contrário da maioria das outras espécies de *Candida*, que assimilam mais açúcares (Fidel; Vázquez; Sobel, 1999; Tapia *et al.*, 2008). *N. glabratus* (*C. glabrata*) é uma espécie comumente isolada como um comensal de vários sítios anatômicos, como a cavidade oral, trato geniturinário, trato gastrointestinal e até respiratório (Asadzadeh *et al.*, 2023). *N. glabratus* (*C. glabrata*) apresenta um genoma haplóide, diferente do genoma da *C. albicans* e de outras espécies de *Candida* não-*albicans* que são diplóide, característica que colaborou para o aumento da resistência da *N. glabratus* (*C. glabrata*) aos azóis (Fidel; Vázquez; Sobel, 1999). Além disso, a ascensão da *N. glabratus* (*C. glabrata*) como patógeno tem sido associado ao tratamento ou uso profilático de antifúngicos de amplo espectro (azóis), aos quais *N. glabratus* (*C. glabrata*) é intrinsecamente menos suscetível (Lamonth *et al.*, 2018; Cavalheiro; Teixeira, 2018; Preece *et al.*, 2022). O biofilme de *N. glabratus* (*C. glabrata*) apresenta reduzida atividade metabólica e altos níveis de carboidratos e proteínas, quando comparado com outras cepas de *Candida*. Adicionalmente, a alta celularidade no biofilme, aumento da expressão do principal gene da adesina epitelial, a proteína de adesão semelhante à enanchina 6 (EPA6) e a secreção de fosfolipase pela espécie desempenham importante papel na colonização, penetração e dano celular (Riera, 2012; Romo; Kumamoto, 2020). *N. glabratus* (*C. glabrata*) pode regular

a expressão do gene da catalase, uma enzima que neutraliza o peróxido de hidrogênio, protegendo contra o estresse oxidativo reativo (ROS) do hospedeiro. Além disso, assim como a *C. tropicalis*, a *N. glabratus* (*C. glabrata*) produz hemolisinas, que rompem células sanguíneas, liberando nutrientes críticos como o ferro. Esses fatores permitem que o fungo resista ao sistema imunológico e à fagocitose, facilitando sua sobrevivência e persistência durante a infecção (Tam, 2015).

A espécie *P. kudriavzevii* (*C. krusei*) foi inicialmente denominada como *Saccharomyces krusei*. Mais tarde Berkhout, em 1923, intitulou a espécie de *C. krusei*. Posteriormente, a espécie foi chamada de *Issatchenckia orientalis* e *Candida glycerinogenes* (Kudryavtev *et al.*, 1960). Na sequência, Kreger-van Rij atribuiu a nomenclatura *P. kudriavzevii*, pertencente ao clado *Pichia* (Jamiu *et al.*, 2021). Em 1980, Kurtzman e colegas propuseram que *C. krusei* é a forma assexuada (anamorfa) de uma espécie cuja forma sexuada (teleomorfa) denominada *P. kudriavzevii*. Foi realizada análise genômica da *C. krusei* e *P. kudriavzevii* e foi constatado que não há diferença genética entre as duas leveduras (Douglass *et al.*, 2018).

*P. kudriavzevii* (*C. krusei*) é um fungo saprofítico, amplamente distribuído na natureza. Em humanos, está presente principalmente na microbiota da mucosa oral de indivíduos saudáveis. *P. kudriavzevii* (*C. krusei*) apresenta formas leveduriformes alongadas, com formato semelhante ao grão de arroz, medindo 2,2 a 5,6 µm por 4,3 a 15,6 µm, e pseudo-hifas. No cultivo em ágar de dextrose de Sabouraud, as colônias dessa espécie vão da cor branca à creme, e têm morfologia lisa e enrugada (Yadav *et al.*, 2012). A temperatura ideal para crescimento das células de *P. kudriavzevii* (*C. krusei*) é de 24 a 26°C; mas, pode suportar de 43 a 45°C e pH=2 (Samaranayake; Samaranayake, 1994). *P. kudriavzevii* (*C. krusei*) tem a capacidade de formação de biofilme constituído por polissacarídeos, glicoproteínas e fina camada de pseudo-hifas (Pannanusorn; Fernandez; Römling, 2013). Os biofilmes da *P. kudriavzevii* (*C. krusei*) aderem às superfícies abióticas como cateteres, dentaduras e próteses, e também estão presentes em superfícies bióticas como a língua, trato urinário e respiratório (Costerton., 2001; Samaranayake *et al.*, 2002). A *P. kudriavzevii* (*C. krusei*) é intrinsecamente resistente ao fluconazol (Morio *et al.*, 2017).

*C. guilliermondii* é um complexo composto por diversas espécies, das quais 3 foram relatados como patógenos humanos (*C. guilliermondii* sensu stricto [*Meyerozyma guilliermondii* como a forma teleomorfa], *C. fermentati* [*M. caribbica* como forma teleomorfa] e *C. carpophila*) (Kidd; Abdolrasouli; Hagen, 2023). De acordo com estudo realizado por Francisco *et al.*, (2023), das espécies do complexo a espécie *M. guilliermondii* (*C. guilliermondii*) tem maior relevância clínica e é a espécie mais prevalente (89,2%). Por

consequente, nesta tese, será utilizada a nomenclatura *M. guilliermondii* (*C. guilliermondii*) para referenciar o agente descrito. Essa espécie é amplamente distribuída no meio ambiente e frequentemente isolado de solo, plantas, insetos, água do mar e atmosfera. A levedura também está presente na microbiota da pele e das superfícies de mucosas, e infecções associadas a essa espécie são incomuns. No entanto, há um número crescente de relatos de infecções na corrente sanguínea causadas por esse complexo (Jung *et al.*, 2015; Pfaller *et al.*, 2015; Marcos-Zambrano *et al.*, 2017; Francisco *et al.*, 2023). O complexo *C. guilliermondii* foi proposto como um patógeno emergente em pacientes de alto risco e estudos indicam diminuição da suscetibilidade aos agentes antifúngicos, com percentuais de resistência de até 10% (Pfaller *et al.*, 2012). Esse patógeno apresenta capacidade de formação de biofilme menor que o da *C. albicans* e é formado principalmente por uma camada de blastósporos sem hifas ou pseudohifas (Hirayama *et al.*, 2018; Marcos-Zambrano *et al.*, 2017).

Nas últimas décadas a *C. auris*, tem preocupado a comunidade clínica e científica devido a sua multirresistência aos antifúngicos. *C. auris* recebeu essa denominação por ter sido isolada pela primeira vez do canal auditivo externo de um paciente em um hospital japonês (Sato *et al.*, 2009). Esta espécie, com 5 clados geográficos distintos já identificados, está distribuída globalmente. A infecção em humanos já foi relatada em vários países, incluindo o Brasil, onde o primeiro caso foi identificado em dezembro de 2020. Dados epidemiológicos indicam que os pacientes colonizados por *C. auris* não tinham histórico de viagem para fora do Brasil, e todos foram anteriormente internados na mesma unidade de terapia intensiva com Síndrome Respiratória Aguda Grave do Coronavírus – 2 (SARS-CoV-2) (De Almeida *et al.*, 2021). A espécie pode persistir colonizando pacientes por vários meses em UTIs, e tem potencial de desencadear surtos associados a fácil disseminação, difícil controle e tratamento. *C. auris* geralmente é resistente ao fluconazol. Além disso, relatórios também documentaram Concentrações Inibitórias Mínimas (CIMs) elevadas para antifúngicos como para anfotericina B (anfo B), voriconazol e caspofungina (Khillan *et al.* 2014; Sarma; Upadhyay, 2017; Chowdary; Voss; Meis, 2016; Lockhart *et al.*, 2017).

## 2.2 Epidemiologia

O percentual de candidemia em unidades hospitalares varia de acordo com tipo de hospital, região geográfica, perfil dos pacientes atendidos e práticas de prevenção e controle de infecções, sendo importante o conhecimento da epidemiologia local (Colombo *et al.*, 2006; Falagas; Roussos; Vardakas, 2010). Nos Estados Unidos, *Candida* spp. é o terceiro ou quarto

microrganismo isolado em hemoculturas, representando cerca de 8–10% dos casos de septicemia (Magill *et al.*, 2014). A situação contrasta significativamente na Europa, onde *Candida* spp. geralmente é classificada entre a 6ª e a 10ª posição como agente causador de septicemias (ECDC, 2013; Adam *et al.*, 2021). Em unidades de internação hospitalar, conforme estudo chinês realizado no período de 2009-2019, o número de episódios de candidemia foi significativamente mais alto nas UTIs correspondendo a 43,2%, seguida das unidades cirúrgicas representando 29,0% dos casos, unidades médicas 23,0% e em unidades pediátricas 4,9% (Yang; Song; Li, 2021). Resultado semelhante foi observado em estudo europeu, no qual a frequência de candidemia em unidades de terapia intensiva foi de 38% (Battistolo *et al.*, 2021).

A incidência global de candidemia varia de 0,33 a 6,51 a cada 1000 internações (Nucci *et al.*, 2013; Chakrabarti *et al.*, 2015; Colombo *et al.*, 2017). Nos Estados Unidos a incidência em vários centros hospitalares foi de 7 episódios a cada 100.000 internações. Enquanto em hospital na China de 2010–2019, a taxa de 0,261 episódios a cada 1.000 internações contrastando com a descrita na Europa de até sete episódios por 1.000 internações em UTIs e a taxa média de incidência foi de 3,88 por 1.000 internações. As taxas de candidemia em UTIs neonatais também variam significativamente entre estudos. Estudo mexicano revelou 2,27 casos por 1.000 nascidos vivos, enquanto estudo espanhol encontrou incidência de 0,33 casos por 1.000 nascidos vivos. Na América Latina, a taxa média de incidência foi de 1,18 a cada 1.000 internações hospitalares, enquanto no Brasil a média da incidência foi de 2,49 episódios a cada 1.000 internações. Em hospitais do sul do Brasil a taxa média de incidência descrita é de 1,2 por 1.000 internações (Rodriguez *et al.*, 2006; Colombo *et al.*, 2006; Nucci *et al.*, 2013; Corzo-Leon *et al.*, 2015; Tsay *et al.*, 2017; Bassetti *et al.*, 2019; Koehler *et al.*, 2019; Yang; Song; Li, 2021; De Oliveira *et al.*, 2021; Lona-reyes *et al.*, 2022).

A epidemiologia das espécies de *Candida* tem oscilado entre centros de saúde, países e períodos de tempo. Estudo realizado nos Estados Unidos em 2017, que analisou 1.226 episódios de candidemia, identificando *C. albicans* como a espécie mais frequente (38%), seguida por *N. glabratus* (*C. glabrata*) (30%), *C. parapsilosis* (14%) e *C. tropicalis* (7%) (Tsay *et al.*, 2017). Em hospital da França avaliando 2403 isolados no período de 2007 a 2013, o percentual de *C. tropicalis* manteve-se em torno de 7,5% e de *P. kudriavzevii* (*C. krusei*) de 5,2%, ambos estáveis ao longo do estudo (Bailly *et al.*, 2016). *C. tropicalis* associada a candidemia na região Ásia-Pacífico (APAC) representa cerca de 14% dos casos, ocupando o terceiro ou quarto lugar entre os patógenos causadores, já na América Latina destaca-se como a segunda espécie mais comum de *Candida* (Pfaller *et al.*, 2019). Recentemente, foi realizado estudo observacional multicêntrico europeu pela Confederação Europeia de Micologia Clínica (ECMM), conduzido



de 2017 a 2022, em 41 centros de 17 países da Europa, demonstrando taxas maiores de *C. albicans* (47,1%), seguido por *N. glabratus* (*C. glabrata*) (22,3%), *C. parapsilosis* (15,0%), *C. tropicalis* (6,3%) e *P. kudriavzevii* (*C. krusei*) (2,3%) (Arendrup *et al.*, 2023).

Estudo realizado pelo SENTRY, rede de vigilância global de candidemia, avaliou 20.788 isolados de espécies de *Candida* invasiva em 135 centros médicos em 39 países (Estados Unidos, Canadá, América Latina, Ásia Pacífico e Europa) no período de 1997 a 2016. Entre os isolados de 1997 a 2016, 46,9% eram *C. albicans*, 18,7% eram *N. glabratus* (*C. glabrata*), 15,9% eram *C. parapsilosis*, 9,3% eram *C. tropicalis*, 2,8% eram *P. kudriavzevii* (*C. krusei*) e 6,5% eram *Candida* spp. A ordem de classificação das 5 espécies mais comuns variou ligeiramente ao longo dos anos. Embora *C. albicans* fosse a espécie predominante em cada ano, a frequência de *C. albicans* diminuiu de 57,4% de 1997 a 2001 para 46,4% em 2015–2016. *N. glabratus* (*C. glabrata*) foi a espécie não-*albicans* mais frequente e mostrou um aumento de 16,0% em 1997–2001 para 19,6% em 2015–2016. *C. parapsilosis* ficou em terceiro lugar na ordem de classificação e aumentou em frequência de 12,3% no período de 1997–2001 para 17,8% em 2009–2011. No entanto, a frequência desta espécie como causa da candidemia diminuiu a 14,4% no período de 2015–2016. No mesmo estudo *C. albicans* foi a espécie mais comum na Europa (52,5%) e menos comum nos países Estados Unidos e Canadá (42,7%). Enquanto a prevalência da *N. glabratus* (*C. glabrata*) nesses países foi 24,3% e menos comum na América Latina (7,1%). Já as espécies *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* apresentaram prevalências maiores na América Latina (24,3% e 17,0%) respectivamente (Pfaller *et al.*, 2010; Fagan *et al.*, 2013; Cleveland *et al.*, 2015; Tan *et al.*, 2015; Pfaller *et al.*, 2019). Pesquisa realizada por Riera *et al.* (2022), em diversos países da América Latina, indicou que entre 2017–2022 a *C. albicans* continua a ser a espécie mais prevalente (38%). Destaca-se que nesse estudo as espécies de *Candida* não-*albicans* com maior frequência foram *C. parapsilosis* (27,5%), seguida por *C. tropicalis* (16,5%), *N. glabratus* (*C. glabrata*) (6%) e *P. kudriavzevii* (*C. krusei*) (4%).

Estudo conduzido em nove centros de saúde do Brasil, no período de 2003 a 2004, registrou a *Candida* spp. como o quarto patógeno causador de septicemias e 46,5% dos casos ocorrendo em UTIs, 23% na clínica médica, 15% na clínica cirúrgica, 11% na clínica pediatria e 6% nas demais unidades de saúde. Em relação a distribuição das espécies a *C. albicans* foi a espécie mais comum (41%), seguida por *C. tropicalis* (21%), *C. parapsilosis* (21%) e *N. glabratus* (*C. glabrata*) (5%) dos casos (Colombo *et al.*, 2006).

Já outro estudo multicêntrico conduzido no Brasil, durante 2017 e 2018, no estado de São Paulo, o perfil das espécies mudou em 144 isolados molecularmente identificados, dentre

elas; *C. parapsilosis* 32,6%, *C. albicans* 27,7%, *C. tropicalis* 14,6%, *N. glabratus* (*C. glabrata*) 9,7%, *P. kudriavzevii* (*C. krusei*) 2,8% e *M. guilliermondii* (*C. guilliermondii*) 1,4%. Com destaque para espécie *C. albicans* ocupando o segundo lugar das espécies causadoras de candidemia (Rodrigues *et al.*, 2021). Já no Nordeste do Brasil, resultados distintos foram observados em estudo realizado de 2011 a 2016. A frequência das espécies causadoras de candidemia foram *C. albicans* 35,3%, enquanto as *Candida*-não *albicans* representaram 62,8% das infecções, destacando-se *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* (Medeiros *et al.*, 2019).

Em estudo desenvolvido no sul do Brasil de março de 2014 a setembro de 2017 foi verificado que a incidência foi de 4,1 casos a cada 1.000 internações, com taxa de mortalidade de 14%. Houve predomínio de espécies não-*albicans* (71,2%) representadas principalmente por *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e em menor percentual por *N. glabratus* (*C. glabrata*), *P. kudriavzevii* (*C. krusei*) e *M. guilliermondii* (*C. guilliermondii*). Nesse estudo, destaca-se que a *C. albicans* teve menor frequência (28,8%) quando comparada aos estudos desenvolvidos em demais regiões (Rodrigues *et al.*, 2019).

A frequência de *M. guilliermondii* (*C. guilliermondii*) foi avaliada em 243 episódios de candidemia (1985 – 2005) em pacientes com câncer, sendo esse agente responsável por <1% do número total de isolados, com taxas mais altas na Europa (1,4%) e Ásia (1,8%). Em estudo realizado na China de 2005 a 2013, a *M. guilliermondii* (*C. guilliermondii*) foi descrita como responsável por 1,9% dos casos de candidemia, 75% deles foram em pessoas com idade superior a 18 anos. Enquanto que a taxa de incidência de candidemia devido a *M. guilliermondii* (*C. guilliermondii*) na América do Norte foi de 0,6%, e 3,7% na América Latina (Girmenia *et al.*, 2006; Marcos-Zambrano *et al.*, 2017; Tseng *et al.*, 2018; Butta *et al.*, 2019). Em estudo realizado no Irã (2010 – 2018), a ocorrência de *M. guilliermondii* (*C. guilliermondii*) foi associada a pacientes em quimioterapia, seguida de uso de cateter venoso central e pacientes de UTI (Ahangarkani *et al.*, 2019). A apresentação clínica da *M. guilliermondii* (*C. guilliermondii*), é mais branda do que em pacientes infectados por *C. albicans* e a mortalidade em 30 dias é menor (13,6% versus 33,9%, respectivamente) (Marcos-Zambrano *et al.* 2017).

A *C. auris*, de acordo com estudo realizado em 2022 pelo Centro de Controle e Prevenção de doenças (CDC, 2023), está estabelecida em 43 países nos cinco continentes, com 2.377 casos clínicos e 5.754 casos de triagem. Dados de estudo sistemático e de meta-análise global, abrangendo países da América do Sul e do Norte, Europa, Ásia e África, no período de 2009-2019, notificaram mais de 4.000 casos de *C. auris* em pelo menos 33 países. Este estudo revela elevada resistência da espécie ao fluconazol, resistência moderada à anfo B e caspofungina, alta sensibilidade à micafungina e à anidulafungina. Enquanto que, as taxas de

mortalidade são altas oscilando de 30% a 60% (Morales-López *et al.*, 2017; Du *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2020; Sikora; Hashmi; Zahra, 2023).

A candidemia é uma condição grave que pode resultar na disseminação para vários órgãos do corpo, como o fígado, baço, ossos, articulações, olhos ou cérebro, especialmente em pacientes imunocomprometidos (Antinori *et al.*, 2016). A gravidade da situação é ainda mais evidente quando consideramos as taxas de mortalidade associadas. Estudos mostram que a taxa de mortalidade em pacientes com candidemia pode chegar a até 47% (Kullberg; Arendrup, 2015; Mccarty *et al.*, 2016; Strollo *et al.*, 2016), e que o tempo de internação pode colaborar para o aumento da mortalidade. Conforme estudo desenvolvido por Yang *et al.*, (2021) as taxas de mortalidade por candidemia, em 30 e 90 dias de internação, foram de 24,5% e 32,7%, respectivamente.

Infecções invasivas por *N. glabratus* (*C. glabrata*) estão associadas a altas taxas morbidade e de mortalidade (45,8%) superando infecções por outras *Candida* spp. (Tapia, 2008; Charlet *et al.*, 2018; Lamoth *et al.*, 2018; Paffler *et al.*, 2019; Yang; Song; Li, 2021). Infecções por *P. kudriavzevii* (*C. krusei*) são raras, mas caracterizadas por resposta insuficiente à terapia antifúngica padrão pois é intrinsecamente resistente ao fluconazol (antifúngico) e tem alta taxa de mortalidade (40–58%) (Pfaller *et al.*, 2019). Candidemia por *P. kudriavzevii* (*C. krusei*) é ocasional entre os pacientes com doenças hematológicas malignas e entre receptores de transplantes de medula óssea (Kullberg; Arendrup, 2015; Lortholary *et al.*, 2017; Kidd; Abdolrasouli; Hagen, 2023).

A taxa de mortalidade de pacientes com candidemia foi recentemente avaliada em países do hemisfério norte (Europa, Estados Unidos, Ásia) e registrada em 30 dias como 30,2% (Bassetti *et al.*, 2019; Ricotta *et al.*, 2021; Yang; Song; Li, 2021). Contrastando com estudo epidemiológico realizado no Brasil, nos períodos de 1996-2019, nos quais a taxa média de mortalidade em 30 dias foi 61,5%. Ao longo do todo período de estudo essas taxas variaram de 52-72,2% (Colombo *et al.*, 2014; Doi *et al.*, 2016; Braga *et al.*, 2018; Medeiros *et al.*, 2019; Dalla Lana *et al.*, 2020). Enquanto que a taxa global de mortalidade de *Candida* não-*albicans* foi de 37,9%. Todavia, a taxa de mortalidade por *Candida* não-*albicans* verificada em hospitais do sul do Brasil foi de 61,2%, muito superior aos índices globais (Zhang *et al.*, 2019; Raja *et al.*, 2021; De Oliveira *et al.*, 2021; Papadimitriou-Olivgeris *et al.*, 2022). Em estudo desenvolvido no nordeste do Brasil por Medeiros *et al.* (2019), foram observadas altas taxas de mortalidade em casos de candidemia por *C. albicans* (61,1%) e *N. glabratus* (*C. glabrata*) (100%), especialmente quando comparado à *C. parapsilosis* (27,3%). Além disso, estudos também revelam que a taxa de mortalidade por candidemia da *C. tropicalis* é de 37,9%, das

quais 70,0% estão associadas à presença do biofilme (Lohse *et al.*, 2018; Atiencia-Carrera *et al.*, 2022).

Em estudo de metanálise realizado em 2019, constatou-se que, em pacientes hospitalizados, o tempo de internação desde a admissão na UTI até o diagnóstico de candidemia, foi de 18,5 dias na Europa, 17,4 dias na Ásia e 45,8 dias na América do Sul. O tempo médio de hospitalização total, incluindo internação na UTI, foi de aproximadamente 1 mês. O período médio de internação na UTI antes do início da candidemia e o tempo de hospitalização antes da admissão na UTI foram de cerca de 10 dias. Enquanto a taxa de mortalidade geral foi em torno de 49% (Zhang *et al.*, 2020b).

### **2.3 Fatores predisponentes e grupos de risco para a candidemia**

Diversos fatores de risco e grupos de risco associados à candidemia foram identificados, incluindo uso de sonda vesical, ventilação mecânica, presença de cateter venoso central (CVC), cirurgia abdominal recente, internação em UTIs, uso de antibióticos de amplo espectro, administração de corticóides, neoplasias, hemodiálise, doença hepática, transfusão de sangue anterior, peso extremamente baixo ao nascer (Kofteridis *et al.*, 2017; Zhang *et al.*, 2020a; Poissy *et al.*, 2020; Battistolo *et al.*, 2021).

Entre os pacientes suscetíveis a candidemia incluem-se os recém-nascidos (RN) prematuros ou de baixo peso, indivíduos imunocomprometidos (como PVHIV/AIDS), com falência renal e com neoplasias ou malignidades hematológicas. Pertencem a esses grupos de fatores predisponentes também, pacientes submetidos a procedimentos abdominais invasivos; ou ainda, pacientes que utilizam dispositivos médicos como cateteres, nutrição parenteral (NTP), fazem uso prolongado de antibiótico de amplo espectro (Poissy *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2020a).

A realização de cirurgia abdominal anterior ao início da candidemia é um importante fator de risco para o desenvolvimento da doença (Hoengl *et al.*, 2023). Um estudo conduzido de 2012 a 2018 revelou que uma variedade de procedimentos cirúrgicos contribuiu para esse risco, sendo predominantemente cirurgias gerais (84,9%), seguidas por cirurgias urológicas (6,5%), cirurgias ginecológicas e obstétricas (3,5%) e cirurgias torácicas (1,2%). Esses achados evidenciaram também que a proporção de pacientes submetidos a intervenções cirúrgicas nos casos de candidemia foi significativa, alcançando 72,9% (Zhang *et al.*, 2020a).

Estudos têm destacado uma maior suscetibilidade dos pacientes com diabetes mellitus às infecções por *Candida* sp. Em pacientes diabéticos, a colonização por *C. albicans* no

intestino pode aumentar em até 40% em comparação aos indivíduos saudáveis, conforme evidenciado por Soyucen *et al.* (2014). Esse aumento na colonização fúngica é especialmente observado em pacientes com controle glicêmico deficiente ou níveis elevados de glicose sanguínea. Tais condições comprometem as funções do sistema imunológico, como a migração deficiente de neutrófilos, criando um ambiente propício para crescimento fúngico e o desenvolvimento de formas invasivas graves da doença (Rodrigues *et al.*, 2019).

Alguns resultados sugerem possível variação nos efeitos da remoção do CVC na taxa de mortalidade entre diferentes populações de pacientes com candidemia. Um estudo conduzido por Puig-Asensio *et al.* (2014) em 29 hospitais espanhóis, avaliou 752 episódios de candidemia e constatou que a remoção do CVC, dentro de 48 horas após o diagnóstico, foi associada à menor chance de mortalidade precoce (0 a 7 dias após diagnóstico). Em contraste, a remoção tardia do dispositivo (entre 8 e 30 dias após o diagnóstico) não demonstrou efeito protetor na sobrevivência dos pacientes. Adicionalmente, um estudo retrospectivo realizado no Brasil, envolvendo 285 pacientes com candidemia, demonstrou que a remoção precoce do CVC (até 48h depois do diagnóstico) foi associada à taxa de mortalidade de 56,2%, enquanto a remoção tardia (após 48 horas) mostrou taxa de mortalidade menor de 38,7% (Nucci *et al.*, 2018).

Pesquisa sugere que o emprego prévio de antibióticos de amplo espectro está associado ao aumento do risco de desenvolvimento de candidemia. O uso de aminoglicosídeos em pacientes em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), a administração de carbapenêmicos tanto em pacientes críticos nas UTIs quanto em outras unidades hospitalares, e o uso de glicopeptídeos e nitroimidazóis em pacientes hospitalizados fora das UTIs colaboram para o desenvolvimento da doença fúngica (Poissy *et al.*, 2020). Adicionalmente, um estudo multicêntrico realizado na Itália destacou que o uso de antibióticos por pelo menos 48 horas nos 30 dias anteriores ao diagnóstico, assim como a terapia com imunossuppressores esteroidais (como a prednisolona) e não esteroidais por mais de 10 dias, foram fatores de risco significativos para candidemia em pacientes não neutropênicos (Falcone *et al.*, 2017).

Em pacientes oncológicos a candidemia é uma complicação frequentemente observada, exacerbando a morbidade e a mortalidade de doenças malignas. Pacientes com neutropenia (neutrófilos  $<500$  células/mm<sup>3</sup>) devido à imunossupressão decorrente de neoplasias hematológicas, tumores sólidos, quimioterapia ou transplante de células-tronco hematopoéticas, estão sujeitos a um risco aumentado de infecções por *Candida* (Lortholary *et al.*, 2017). Um estudo multicêntrico conduzido nos Estados Unidos revelou uma prevalência mais alta de infecções por *Candida* spp. em pacientes submetidos a transplantes de fígado (39,9%), seguidos por receptores de transplante renal (25,7%), de pâncreas (15,2%) e de pulmão

(8,8%). Também foi verificado que a taxa de mortalidade aos 90 dias foi de 26,5% e as espécies mais prevalentes foram *C. tropicalis* (44%) e *C. parapsilosis* (35,2%) (Andes *et al.*, 2016). Em pesquisa realizada em hospital de Passo Fundo, no Rio Grande do Sul, igualmente foi observada a ocorrência de candidíase em pacientes transplantados de fígado (Santos *et al.*, 2018).

Em pacientes neonatais, com candidíase, a taxa de mortalidade variou significativamente entre 15% e 60%, sendo mais elevada em bebês com peso extremamente baixo ao nascer (menores ou iguais a 1.000 gramas) (Hammoud *et al.*, 2013). Na China, um estudo realizado entre 2010 e 2019 com neonatos identificou que os fatores mais comumente associados à candidemia foram idade materna avançada, parto prematuro e baixo peso ao nascer (Yang; Song; Li, 2021). Um estudo retrospectivo conduzido na unidade neonatal em um Hospital da Criança na América Central, entre 2014 e 2016, revelou uma taxa de mortalidade geral de 62% devido à candidemia em neonatos. Dentre as espécies identificadas no estudo, *C. parapsilosis* foi a espécie predominante, associada a uma letalidade de 68%. No mesmo estudo, a análise multivariada dos dados identificou fatores de risco associados à candidemia, incluindo internações superiores a sete dias, uso de cateteres umbilicais, cirurgia prévia e tratamento com o antibiótico meropenem (Ingram *et al.*, 2019). Adicionalmente, estudos mostraram que a taxa de sepse por candidemia em neonatos nascidos com 25 semanas de gestação foi de 46%, 28% em RNs entre 25 e 28 semanas e aproximadamente 10% em RNs nascidos com 29 a 32 semanas. Os RNs prematuros apresentaram algumas complicações sendo as mais prevalentes a displasia broncopulmonar e enterocolite necrosante, que estão relacionadas à ocorrência de sepse, muitas vezes necessitando ventilação mecânica (Cantey; Milstone, 2015).

Pesquisa realizada na Itália revela que as taxas de prevalência da candidemia variam de acordo com as faixas etárias. Os resultados encontrados foram: 52,7% idosos com idade superior a 64 anos, 5,4% foram neonatos, 31,8% adultos 1,7% lactentes e 6,5% crianças. Além disso, a taxa de mortalidade foi maior em pacientes com idade superior a 65 anos (45%) (Barchiesi *et al.*, 2017; Tiraboschi *et al.*, 2017). Resultados semelhantes foram apresentados por estudo conduzido em hospitais chineses por Yang *et al.* (2021) no qual foram investigados 183 casos de candidemia sendo que a maioria dos pacientes tinha mais de 65 anos (54,1%), enquanto 12,0% dos pacientes tinham menos de 1 ano de idade. Dos casos analisados, 67,8% eram do sexo masculino e 32,2% do feminino. No Brasil, resultados similares foram encontrados em estudo conduzido por Colombo *et al.* (2006) no qual o sexo masculino representou 56% dos pacientes, a mediana da idade foi de 41 anos (variação de 0 a 96 anos), 32% eram crianças, 21% tinham menos de 1 ano de idade e a idade média registrada foi 57 anos.

Indivíduos PVHIV/aids com idade avançada, do sexo masculino, fumantes, que consomem álcool, utilizam antibióticos por mais de uma semana, apresentam baixa contagem de células TCD4 ( $CD4 < 200/mm^3$ ), que apresentam aids em estágio avançado ou não recebem terapia anti-retroviral (TARV) têm risco aumentado associado à candidemia (Limper *et al.*, 2017; Suryana; Suharsono; Antara, 2020).

Fatores de risco adicionais para candidemia incluem o uso de bloqueadores de receptores de H2, que alteram o pH gástrico e a microbiota do indivíduo, facilitando a reprodução de *Candida* spp. Além disso, o uso da nutrição parenteral (NTP), em especial de infusões lipídicas, propicia um ambiente lipofílico, ideal para a proliferação de espécies de *Candida* (Arsenault; Bliss, 2015).

Estudo multicêntrico conduzido por Poissy *et al.* (2022) realizado em alguns hospitais na Europa, analisou os fatores de risco para o óbito em pacientes com candidemia nas unidades intensivas e não intensivas. Nas unidades intensivas investigadas, os fatores de risco de morte incluíram choque séptico, lesão renal aguda e o número de antibióticos administrados antes da candidemia. Por outro lado, nas unidades não intensivas, os fatores de risco identificados foram lesão renal aguda e choque séptico.

No Brasil, estudo realizado por Rodrigues *et al.* (2019) características clínicas como sexo masculino, permanência na terapia intensiva unidade e trombocitopenia; comorbidades como doenças cardiológicas e insuficiência renal; e fatores de riscos como ventilação mecânica e diálise foram associadas ao aumento da mortalidade.

## 2.4 Diagnóstico de candidemia

A hemocultura automatizada é o padrão ouro para o diagnóstico de candidemia. O processo de hemocultura compreende a incubação do frasco em sistemas comerciais automatizados a 36° C por até 5 dias (Colombo *et al.*, 2013; Zheng *et al.*, 2016). Apesar do isolamento do organismo em hemoculturas ser recomendado para o diagnóstico da doença ainda é pouco sensível. Estima-se que os sistemas de hemocultura modernos são capazes de detectar agentes causadores de sepse em apenas 35-45% dos casos suspeitos (Clancy; Nguyen, 2013; Oz *et al.*, 2020). Para a detecção do agente, é recomendada a coleta de 20 mL de sangue em cada frasco de hemocultura antes do início da terapia antimicrobiana. Além disso, a detecção de *Candida* spp. nas hemoculturas geralmente é demorada, muitas vezes superior a 24 horas.

Atualmente, existem dois sistemas disponíveis automatizados para a incubação de frascos de hemocultura o BD BACTEC®FX 40 e o BACT/ALERT®. O equipamento

BACT/ALERT<sup>®</sup> utiliza sensores para avaliar os níveis colorimétricos de CO<sub>2</sub>; quando esses níveis estão elevados, indica a positividade do cultivo. Já o sistema BACTEC<sup>®</sup> FX 40 monitora a fluorescência a cada dez minutos e a redução do oxigênio no interior do frasco, indicando o crescimento microbiano (Pohlman *et al.*, 1995; Laroche; Mercier; Sasso, 2023). Para os diferentes sistemas de cultivo de hemoculturas citados anteriormente podem ser utilizados frascos específicos BD BACTEC<sup>®</sup> Mycosis IC/F Lytic (Myco) e inespecíficos BD BACTEC<sup>®</sup> Plus Aerobic/F (Aero), que são meios líquidos de cultivo contendo polianetol sulfonato de sódio e caseína, dentre outros componentes. Os frascos de hemocultura Aero contêm resina neutralizadora de antibióticos. Essa característica permite a recuperação eficaz de microrganismos aeróbicos, principalmente bacterianos, embora leveduras também possam crescer. Esses frascos são comumente empregados na prática laboratorial para investigar casos suspeitos de sepse. Comercialmente disponíveis estão também os frascos de cultura Myco que possibilitam melhores condições para o crescimento fúngico devido à sua complementação com saponina 0,24%, citrato férrico de amônio, cloranfenicol e tobramicina, limitando o crescimento bacteriano e aumentando assim a capacidade de detecção de fungos (Jekarl *et al.*, 2012; Xu *et al.*, 2021).

As hemoculturas positivas em sistemas automatizados devem ser submetidas a procedimentos sequenciais para identificação do agente. Quando blastoconídios e/ou pseudo-hifas são visualizados na microscopia utilizando a técnica de coloração de Gram, a amostra é então subcultivada em Ágar Sabouraud e incubada a 30° C por 24 ou 48 horas, para isolamento fúngico. As espécies de *Candida* poderão ser identificadas por características fenotípicas, incluindo coloração da colônia em ágar cromogênico, o CHROMagar<sup>®</sup> *Candida* (Becton, Dickinson). Nesse processo, as colônias interagem com enzimas específicas e substratos cromogênicos presentes no meio, resultando na produção de pigmentos azuis, verdes e rosas, que são distintos para cada espécie de *Candida*. Essa reação cromogênica auxilia a identificação das diferentes espécies de *Candida* (Sudham *et al.*, 2016). Outras técnicas utilizadas na identificação de espécies incluem o microcultivo com ágar-fubá-Tween 80, testes bioquímicos de assimilação de carboidrato e de nitrogênio (auxonograma) e fermentação de açúcares em tubo (zimograma). Testes de produção de enzimas específicas, como de catalase, e a prova do tubo germinativo, que consiste na utilização de uma suspensão em tubo com colônia mais soro humano e incubação a 37°C durante 2 a 3 horas, são técnicas complementares na identificação das espécies de *Candida* (McGinnis, 1980).

Existem também sistemas de identificação semi-automatizados por equipamentos como o API<sup>®</sup>20C AUX, VITEK<sup>®</sup> 2 (BioMérieux), Phoenix<sup>®</sup> (Becton Dickinson) e o MicroScan<sup>®</sup>



(Beckman Coulter). Esses sistemas utilizam cartões ou placas contendo uma combinação de resultados bioquímicos. Essa combinação de resultados fornece um perfil que pode ser comparado com perfis conhecidos, permitindo a identificação precisa das espécies de *Candida* (Durán-Valle *et al.*, 2014).

Uma alternativa atual na identificação de espécies de *Candida* é a análise por espectrometria de massa por ionização e dessorção a laser assistida por matriz (MALDI-TOF MS). Esta tecnologia é útil no diagnóstico precoce de candidemia em pacientes de alto risco (Schelenz *et al.*, 2016; Terrero–Salcedo; Powers–Fletcher, 2020). Após o crescimento de *Candida* spp. em frascos de hemocultura e subcultivo em Ágar Sabouraud dextrose, obtém-se o isolado puro. Uma colônia isolada é então misturada com uma matriz química específica e colocada em uma placa de MALDI (componente de preparo de amostra). Na sequência a amostra é irradiada com laser, causando a dessorção e ionização das moléculas. Os íons gerados são acelerados através de um campo elétrico em tubo de voo. O tempo que cada íon leva para atingir o detector é medido, resultando em um espectro de massa específico o qual é comparado com uma biblioteca de espectros proteicos de referência para identificar a espécie de *Candida* com precisão. O processo é rápido, preciso e eficaz na identificação de diferentes espécies de *Candida*. O tempo médio para a execução deste processo é de aproximadamente 10 minutos (Tan *et al.*, 2012; Buchan; Ledebor, 2013).

Biomarcadores estão disponíveis para diagnóstico da candidemia, dentre eles o manano, que é um polissacarídeo, e a  $\beta$ -(1,3)-D-glucano sintase (BDG), ambos presentes na camada externa de células fúngicas. Os ensaios ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) são empregados para identificar a presença do antígeno manano, o anticorpo anti-manano e do BDG. Eles oferecem a vantagem de serem significativamente mais rápidos em comparação com culturas fúngicas e não são invasivas, porém têm confiabilidade questionável em pacientes imunocomprometidos devido às altas taxas de resultados falso-negativos, devido a resposta imunológica do paciente ser menos robusta (Theel; Doern, 2013; Fang *et al.*, 2023). Pesquisa conduzida por Pappas *et al.* (2018) revelou que a detecção da BDG no diagnóstico de candidemia é limitado apresentando sensibilidade e especificidade estimadas em 64% e 74%, respectivamente. Isso porque a BDG é parte integrante da parede celular da *Candida* spp, mas também de *Aspergillus* spp, *Pneumocystis jirovecii*, *Acremonium* spp, e outros fungos.

A PCR (Reação em Cadeia Polimerase) pode ser empregada no diagnóstico rápido e sensível da candidemia. Esse teste é útil na identificação de cepas resistentes aos antifúngicos e de espécies de difícil cultivo. Dentre as tecnologias disponíveis está a técnica T2*Candida* que combina ressonância e métodos moleculares para diagnóstico de candidemia. Na execução do

teste o sangue total é inserido diretamente em um equipamento automatizado chamado T2Dx e, por estresse mecânico, lisa as células de *Candida* (Ahmed *et al.*, 2017). O produto de DNA é amplificado e detectado por um medidor de nanopartículas, permitindo a identificação de cinco espécies patogênicas de *Candida* spp. (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *P. kudriavzevii* (*C. krusei*), *N. glabratus* (*C. glabrata*)) em tempo de processamento inferior a 5 horas. T2*Candida* tem sensibilidade de 91% e especificidade de 94% para candidemia, mas tem pouca sensibilidade para detectar candidíase sem candidemia (Tang *et al.*, 2019). Um fator limitante do teste T2*Candida* é o alto custo e a ocorrência de resultados falso negativos, uma vez que seu limite de detecção no sangue total é de apenas 1 unidade formadora de colônia/mL (UFC/mL) (Monday; Acosta; Alangaden, 2021).

Outra técnica é o PCR multiplex (m – PCR) em tempo real que permite a detecção de múltiplos patógenos em um único teste, empregando pares distintos de *primers* para cada agente etiológico (Fuchs *et al.*, 2019). Essa tecnologia permite detecção rápida de múltiplos organismos incluindo bactérias e patógenos fúngicos como espécies de *Candida* spp usando um único teste. Foi relatado que a sensibilidade e a especificidade do m-PCR variam entre 60% a 100% e 90 a 96%, respectivamente (Fuchs *et al.*, 2019; Fang *et al.*, 2023). Técnicas moleculares avançadas de PCR vêm sendo estudadas em diferentes formatos, como o polimorfismo de comprimento de fragmentos de DNA (PCR-RFLP) e testes como de hibridização fluorescente *in situ* de ácido nucleico peptídico (PNA-FISH). No entanto, a aplicação desses testes em laboratórios hospitalares tem sido limitada pela falta de infraestrutura especializada, altos custos iniciais, baixa reprodutibilidade e pela complexidade dos testes moleculares (Kim; Brehm-stecher *et al.*, 2015; Turhan *et al.*, 2017; Fidler *et al.*, 2018).

Entre as várias abordagens combinadas de PCR que estão por vir em os diagnósticos fúngicos estão Sepsis Flow Chip<sup>®</sup> (Interautomatika) e ePlex<sup>®</sup> (Roche) (Fang *et al.*, 2023). O Sepsis Flow Chip<sup>®</sup> usa PCR multiplex e ponto-blot reverso que utiliza hibridização de ácidos nucleicos que detecta não apenas o patógeno, mas também genes que determinam a presença de resistência em aproximadamente 40 patógenos bacterianos e fúngicos, entre eles o gênero *Candida* (Galiana *et al.*, 2017). Para hemoculturas positivas, a plataforma de diagnóstico automatizada ePlex<sup>®</sup> utiliza tecnologia de PCR e detecção eletroquímica com um painel de identificação de patógenos, como o *Candida* spp., alcançando 100% de concordância nos resultados (Tansarli; Chapin, 2022).

Biossensores têm sido utilizados recentemente no diagnóstico de candidíase invasiva, (CI) convertendo processos biológicos em sinais mensuráveis com tecnologia *point-of-care* (POC). Eles fornecem resultados sensíveis e são reconhecidos por seu custo-benefício,

portabilidade, rapidez e facilidade de uso (Hussain *et al.*, 2020; Lorenzo–Villegas *et al.*, 2023). Estão disponíveis no mercado alguns testes de imunoensaio que detectam a BDG, como o ensaio Fungitell<sup>®</sup> (Associates of Cape Cod) e Wako<sup>®</sup> (Fujifilm), mas apenas o ensaio Fungitell<sup>®</sup> é aprovado pela Food and Drug Administration (FDA). O ensaio Fungitell<sup>®</sup> tem uma sensibilidade de 78% e especificidade de 70% em pacientes com candidíase invasiva. Resultados falsos positivos são observados em pacientes em hemodiálise, bacteremia concomitante e que fazem uso de imunoglobulina (D'ordine *et al.*, 2021). Adicionalmente, tecnologias como inteligência artificial e redes neurais auxiliam na interpretação de imagens de estruturas fúngicas microscópicas e análises histopatológicas (Fang *et al.*, 2023; Singla; Kundu; Dey, 2023). Todavia, desafios como a necessidade de pesquisas complementares, instabilidade dos componentes biológicos nos biossensores, requisitos técnicos especializados e o alto custo inicial podem restringir a aplicação dessas ferramentas no diagnóstico de candidemia.

## 2.5 Tratamento da candidemia

### 2.5.1 Antifúngicos

As classes de antifúngicos utilizadas no tratamento da candidemia diferem quanto ao mecanismo de ação, espectro, toxicidade e farmacocinética. Existem 3 classes de antifúngicos, com um total de 8 drogas aprovadas pela FDA: polienos, triazóis e equinocandinas (Lepak; Andes, 2015).

O tratamento da candidíase sistêmica se baseia no estado clínico do paciente, a espécie de *Candida* isolada e seu perfil de sensibilidade aos antifúngicos. Os antifúngicos comumente usados para o tratamento da doença são: a) equinocandinas (casposfungina, anidulafungina, micafungina ou rezafungina); b) poliênicos (anfotericina B em desoxicolato e formulações lipídicas) e c) azólicos (fluconazol, voriconazol, posaconazol e isavuconazol). O atendimento à solicitação desses antifúngicos decorre do preenchimento da ficha de solicitação de medicamentos antifúngicos para tratamento de pacientes com micoses endêmicas (de implantação, sistêmicas e oportunistas), como a candidíase sistêmicas, além da comprovação da infecção fúngica em atividade (diagnóstico laboratorial recente) e resultado da sorologia para PVHIV/aids (Colombo *et al.*, 2013; Pappas *et al.*, 2016; Conitec, 2022).

As equinocandinas inibem a  $\beta$ -(1,3)-D-glucano sintase, codificada pela família de genes FKS, diminuindo a síntese de  $\beta$ -(1,3)-D-glucano, um dos principais componentes da parede celular, o que leva a um desequilíbrio osmótico e, conseqüentemente, lise celular e morte fúngica (Shields *et al.*, 2015; Bhattacharya; Sae-tia; Fries, 2020). Os efeitos adversos dessa

classe são leves, como febre, flebite na infusão local e elevação transitória das enzimas hepáticas. Outros sintomas mediados pela liberação de histamina raramente ocorrer, incluindo erupção cutânea, inchaço facial, prurido, sensação de calor e broncoespasmo.

Apesar da indicação de equinocandinas como profilaxia e tratamento antifúngico, *N. glabratus* (*C. glabrata*) apresenta maior resistência às equinocandinas do que outras espécies de *Candida* (1,7–3,5%). Possivelmente devido ao uso preferencial de equinocandinas para o tratamento dessas infecções, incentivado pelo aumento da resistência aos azóis nesta espécie, variando de 5,6% a 15,7% (Pfaller *et al.*, 2019; Tortorano *et al.*, 2021). Fluconazol foi o agente inicial mais comumente administrado (88,3%), seguida por micafungina (6,2%) e caspofungina (5,5%) (Zhang *et al.*, 2020). Enquanto a rezafungina tem atividade eficaz semelhante às outras equinocandinas, contra às espécies de *Candida*, exceto para *C. parapsilosis*. Membros do complexo de espécies *C. parapsilosis*, têm CIM de equinocandina mais elevado (Garcia-Effron *et al.*, 2008; Oliva *et al.*, 2023).

Estudo multicêntrico realizado em diversos países avaliou a eficácia da anidulafungina na CI por *C. albicans*, *N. glabratus* (*C. glabrata*), *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *P. kudriavzevii* (*C. krusei*). Foi constatado que a taxa de sucesso global foi de 76,4% e a taxa de mortalidade de 19,1% no 28º dia (Kullberg *et al.*, 2017). A adesão às recomendações pela ECMM foi avaliada pelo estudo observacional desenvolvido em 20 países da Europa. O tratamento inicial com equinocandina foi associado a menor mortalidade (de 52% para 42%) e menor tempo de internação hospitalar entre os sobreviventes (14 dias), em comparação com outros antifúngicos (Hoenigl *et al.*, 2023).

A classe antifúngica dos polienos inclui as apresentações de anfotericina B, cujo mecanismo de ação baseia-se na ligação da sua porção hidrofóbica com ergosterol da membrana da célula fúngica, causando danos oxidativos à célula, sequestro do ergosterol e formação de canais transmembrana. Estes danos provocam a despolarização da membrana e um aumento da permeabilidade da membrana para prótons e cátions monovalentes, destruindo sua atividade e permitindo que conteúdos citoplasmáticos extravasem, levando a morte celular (Laniado-Laborín; Cabrales-Vargas, 2009). Antes de prescrever a anfotericina B, é crucial avaliar seus potenciais efeitos colaterais, especialmente em relação aos distúrbios hidroeletrólíticos e à possibilidade de insuficiência renal. Além disso, aproximadamente 50% dos pacientes apresentam toxicidade relacionada com a perfusão, que inclui náuseas, vômitos, febre, arrepios, calafrios, mialgia, e raramente broncoespasmo e hipóxia (Lepak; Andes, 2011).

No Brasil, a anfotericina B desoxicolato, anfotericina B lipossomal e formulação complexo lipídica da anfotericina B, estão incorporados no estoque estratégico do Ministério

da Saúde, conforme a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) de 2022. No entanto, atualmente, apenas o complexo lipídico de anfotericina B é SUS para o tratamento de candidíases invasivas em pacientes adultos, conforme a Nota Técnica N°07/2024 do Ministério da Saúde.

Segundo o relatório de medicamentos emitido pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) em 2022, a análise da efetividade do tratamento, medida pela sobrevida, demonstra que o complexo lipídico de anfotericina B é a opção terapêutica predominante. No entanto, a anidulafungina, um antifúngico pertencente às equinocandinas, apresenta uma melhor relação custo-efetividade, com um custo de R\$988,26 por sobrevida, em comparação com a anfotericina B em desoxicolato que tem um custo significativamente maior de R\$16.359,50 por sobrevida. A estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação da anidulafungina para o tratamento de candidíase invasiva e candidemia em pacientes sintomáticos para infecção por *Candida* spp. sugere uma economia de aproximadamente 148 milhões de reais em cinco anos, quando comparada a anfotericina B em desoxicolato. No entanto, a anidulafungina ainda não está incorporada à lista de medicações estratégicas para o tratamento de candidemia do Ministério da Saúde, conforme a RENAME, publicada em 2022, assim como micafungina e caspofungina.

Os azóis são fármacos sintéticos amplamente utilizados como antifúngicos e atuam inibindo enzimas oxidativas associados ao citocromo P450, bloqueando a conversão do lanosterol em ergosterol. Esse processo resulta no acúmulo de esteróis tóxicos nas membranas celulares dos fungos, como o 14 $\alpha$ -metilergosta-8,24(28) dienol, além de aumentar os níveis endógenos de espécies reativas de oxigênio (ROS) componentes que interrompem o crescimento fúngico (Pappas *et al.*, 2016; Bhattacharya; Sae-Tia; Fries, 2020). A primeira geração de azóis de uso sistêmico compreendem os medicamentos miconazol e cetoconazol; a segunda geração compreendem os medicamentos fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ravuconazol e, em 2015, o isavuconazol foi incorporado a este grupo (Hadrich *et al.*, 2018).

No Brasil, da classe dos azóis, os agentes aprovados para o tratamento de candidemia são o fluconazol e o voriconazol (Colombo *et al.*, 2013). O fluconazol é um antifúngico triazólico bastante tolerante, possui alta biodisponibilidade e penetração (Peron *et al.*, 2016). Esse triazol é de uso parenteral e oral e possui atividade antifúngica contra a maioria das espécies de *Candida*, exceto *P. kudriavzevii* (*C. krusei*), que apresenta resistência intrínseca, e *N. glabratus* (*C. glabrata*), que tem menor suscetibilidade ao fluconazol, particularmente quando isolado de pacientes com exposição prévia a este antifúngico (Charlier *et al.*, 2006). O

isavuconazol é outro triazol de amplo espectro recentemente aprovado como antifúngico com excelente atividade *in vitro* contra espécies de *Candida*.

O voriconazol tem eficácia frente a maioria das espécies de *Candida* e representa uma alternativa terapêutica em isolados de *P. kudriavzevii* (*C. krusei*), que são intrinsecamente resistentes ao fluconazol, assim como em isolados de *M. guilliermondii* (*C. guilliermondii*) resistentes ao fluconazol, equinocandina ou anfotericina B. A prescrição do voriconazol é contraindicada durante primeiro trimestre de gravidez devido a anomalias fetais observadas em animais (Pappas *et al.*, 2016). Enquanto que, para a profilaxia de CI em pacientes com doenças hematológicas, os antifúngicos, posaconazol e voriconazol são amplamente recomendados (Colombo *et al.*, 2017).

Há outra droga antifúngica para CI, chamada fluocitosina (5-FC) é um análogo da pirimidina que é absorvido por *C. albicans* e convertido em 5-fluorouracil, que interfere na síntese de DNA e RNA de fungos, que demonstra ampla atividade antifúngica contra espécies de *Candida*, com exceção de *P. kudriavzevii* (*C. krusei*). Esta droga está disponível (exceto no Brasil) apenas em formulação oral, e raramente é administrada como agente único, mas é geralmente combinada com a anfotericina B para pacientes com doenças invasivas, como endocardite ou meningite por *Candida* spp. (Pappas *et al.*, 2009).

### 2.5.2 Estratégias terapêuticas

Além da escolha do fármaco, a precocidade no início do tratamento é essencial para um melhor prognóstico. Em um estudo retrospectivo realizado nos Estados Unidos, constatou-se que a taxa de mortalidade atribuída à candidemia foi significativamente menor entre os pacientes que receberam tratamento antifúngico por mais de 7 dias, em comparação com aqueles que não receberam o mesmo tratamento (13,5% *versus* 36%) (Morgan *et al.*, 2005). Resultados semelhantes em estudo observacional foram encontrados em pacientes que não receberam antifúngico, onde a taxa de mortalidade em 30 dias foi de 31%. Enquanto que, pacientes tratados com fluconazol e com equinocandinas a taxa de mortalidade foi de 19% e 23%, respectivamente (Keighley *et al.*, 2019). A terapia antifúngica e a taxa de mortalidade foram avaliadas em estudo conduzido por Garey *et al.* (2006). O estudo envolveu 230 pacientes com suspeita de candidemia que receberam fluconazol como tratamento e verificou-se que a mortalidade foi de 15,4% quando o tratamento com fluconazol foi iniciado no mesmo dia (dia 0) em que a cultura foi realizada. Por outro lado, quando o fluconazol foi prescrito 24h após observou-se que a mortalidade aumentou para 23,7%, 48h para 36,5% e 72h após para 41,4%.

A Sociedade de Doenças Infecciosas da América (IDSA) e a Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infecciosas (ESCMID) recomendam equinocandinas como terapia de primeira linha para o manejo inicial de CI, redução escalonada e após 10 dias de tratamento intravenoso troca para fluconazol (Yeoh *et al.*, 2018). O fluconazol pode ser considerado uma terapia alternativa para pacientes que não foram expostos à profilaxia com triazóis, especialmente em instituições médicas com baixa incidência de infecções por *N. glabratus* (*C. glabrata*) e *P. kudriavzevii* (*C. krusei*). Após a identificação da espécie de *Candida* causadora da candidemia, é recomendado um tratamento mínimo de 14 dias com fluconazol (Pappas *et al.*, 2016; Martin-Loeches *et al.*, 2019).

No Brasil, protocolos semelhantes estão disponíveis para o tratamento de candidemia/candidíase disseminada. De acordo com a Nota Técnica N°07/2024 do Ministério da Saúde, a anidulafungina é disponibilizada na forma de pó liofilizado para solução injetável. Após diagnóstico confirmado para espécies de *Candida* são prescritos: anidulafungina no 1º dia endovenosa (EV) (dose de ataque), seguida de dose de manutenção (metade da dosagem inicial) EV, ou complexo lipídico de anfotericina B ou fluconazol no 1º dia dose de ataque, EV, seguido de dose de manutenção EV. O fluconazol não deve ser utilizado em candidemia de escape após profilaxia com fluconazol, ou em pacientes hematológicos ou em pacientes críticos. Pode ser administrado em terapia sequencial após identificação da espécie e antifungigrama. O tempo de tratamento deve ser no mínimo de 14 dias após hemocultura negativa e resolução dos sintomas e colheita sequencial das hemoculturas. Já o tratamento antifúngico para candidemia em prematuros é com anfotericina B em desoxicolato na forma EV ou fluconazol na forma EV. Nesse mesmo contexto, estudo recomenda que seja coletada a repetição da hemocultura no terceiro e quinto dia após o início do tratamento para avaliar a evolução do tratamento (Pappas *et al.*, 2009; Colombo *et al.*, 2013; Antinori *et al.*, 2016).

Conforme os protocolos estabelecidos pelo Ministério da Saúde, descritos na Nota Técnica n°04/2021 da Anvisa, o tratamento de pacientes com candidemia, em casos de refratariedade às equinocandinas, falta de disponibilidade de outros medicamentos ou resistência a outras drogas, pode incluir uma das formulações lipídicas de anfotericina B, que pode ser o complexo lipídico de anfotericina B (EV) ou anfotericina B lipossomal com posologia recomendada via EV. Como citado anteriormente, a terapia com anfotericina B lipossomal é uma opção de tratamento para candidemias pois tem ampla atividade contra a maioria dos isolados clínicos de *Candida* e eficácia comparável aos equinocandinas. Também é uma alternativa aceitável as equinocandinas, quando a infecção for causada por cepa de *Candida* spp. resistentes à equinocandina ou quando não há disponibilidade do fármaco. No

entanto, a anfotericina B lipossomal está associada a eventos adversos significativos, incluindo nefrotoxicidade, desequilíbrios eletrolíticos e reações à infusão, exigindo monitoramento clínico dos pacientes tratados (Kuse *et al.*, 2007; Pfaller *et al.*, 2011).

De acordo com Colombo *et al.* (2013), a definição da melhor estratégia terapêutica a ser adotada para pacientes com candidíase hematogênica deve considerar os seguintes aspectos: a ocorrência de endoftalmite, osteomielite e endocardite são exemplos de condições clínicas para as quais a terapia antifúngica deve ser estendida por períodos de quatro semanas a seis meses; se for necessária terapia prolongada, devem ser escolhidos medicamentos orais. Destaca-se que, pacientes com falência de órgãos geralmente são tratados inicialmente com antifúngicos de ação rápida, como anidulafungina; enquanto que o fluconazol é reservado para um segundo evento, quando há uma resposta clínica inicial e identificação das espécies de *Candida*. Espécies de *Candida* não-*albicans* podem apresentar menor suscetibilidade ao fluconazol, necessitando ajuste de dose ou mudança na medicação. A terapia requer monitoramento rigoroso devido ao risco de insuficiência renal aguda, especialmente em pacientes internados em UTI com disfunção renal, pacientes idosos e aqueles que recebem outras drogas nefrotóxicas. Cuidados também são requeridos em casos de infecção disruptiva em pacientes previamente expostos a regimes de profilaxia antifúngica e/ou terapia empírica, pois uma mudança de classe de antifúngicos terapêutica é indicada até que a espécie de *Candida* envolvida e o perfil de suscetibilidade do agente sejam confirmados. Presença ou ausência de cateter venoso em posição central e a melhora clínica da doença dependem da gravidade do paciente, bem como os riscos e benefícios da retirada do dispositivo devem ser avaliados.

### 2.5.3 Monitoramento da sensibilidade aos antifúngicos

Os testes de sensibilidade aos antifúngicos são parte fundamental dos procedimentos laboratoriais para o diagnóstico da candidemia. É pelo antifungigrama que é possível monitorar e detectar cepas de *Candida* spp. resistentes. Isso também permite ao clínico que a escolha da terapia antifúngica seja conduzida de maneira segura, precisa e eficaz (Giolo; Inez; Svidzinski, 2010).

Hemoculturas de acompanhamento negativas e confirmação da suscetibilidade ao fluconazol do isolado de *Candida* spp. permitem que o tratamento inicial com equinocandinas, como abordagem de primeira linha, possa ser transferido com segurança para fluconazol oral. Além disso, é necessário que o paciente, não neutropênico, esteja clinicamente estável e capaz



de tolerar medicamentos orais, critérios essenciais para essa transição (Reboli *et al.*, 2007; Pappas *et al.*, 2007).

O aumento da resistência ao fluconazol entre os isolados clínicos de *Candida* restringiu significativamente o seu uso como tratamento primário para candidemia em certas regiões. *N. glabratus* (*N. glabrata*), em particular, pode apresentar CIMs mais elevadas e tolerância ao fluconazol, com resistência emergindo rapidamente durante a terapia (Bennett; Izumikawa; Marr, 2004; Borst *et al.*, 2005; Pfaller *et al.*, 2019). A erradicação bem-sucedida de *N. glabratus* (*C. glabrata*) da corrente sanguínea foi associada a uma relação dose/CIM de fluconazol de até 16 mg/l (Rosenberg *et al.*, 2018). É importante ressaltar que a resistência a esta droga pode contribuir para taxas mais elevadas de falha clínica em comparação com o anidulafungina (Reboli *et al.*, 2007). Embora o voriconazol ofereça um espectro de atividade ampliado, não é indicado em casos de candidemia por isolados de *Candida* resistentes a fluconazol devido a altos níveis de resistência cruzada (Pfaller *et al.*, 2019). Além disso, o uso de voriconazol é frequentemente restringido pela farmacocinética não linear, necessitando de monitoramento terapêutico (Nivoix *et al.*, 2008).

Taxas de resistência ao fluconazol foram verificadas entre os isolados de *C. parapsilosis* 5,5% nos Estados Unidos e 3% na Europa. Enquanto nos Estados Unidos a *C. tropicalis* apresentou taxas de 11,9% e na Europa de 7,0% (Da Matta; Souza; Colombo, 2017). Estudo realizado com isolados de 2016 até 2019 na China, constatou que 39,5% dos isolados de *C. tropicalis* foram resistentes ao fluconazol (Wang *et al.*, 2021). Outra espécie que têm apresentado decréscimo na sensibilidade aos antifúngicos é *M. guilliermondii* (*C. guilliermondii*). De acordo com estudos realizados por Tseng *et al.* (2018) em Taiwan foi verificado que a suscetibilidade da *M. guilliermondii* (*C. guilliermondii*) aos azólicos e equinocandinas foi de aproximadamente 80%.

Na América Latina estudo revelou um perfil de baixa resistência ao fluconazol, com taxas de resistência de 0,8% entre os isolados de *C. albicans*, 1,4% entre os isolados de *C. tropicalis* e de 1,3% entre os de *C. parapsilosis* (Pinhati *et al.*, 2016). Em estudo realizado no Brasil, o perfil de resistência em espécies de *C. albicans* foi avaliado por Castro *et al.* (2021) e foi constatada taxa de 4% de resistência à anfotericina B, anidulafungina, micafungina e voriconazol. Em outro estudo brasileiro, foi constatada resistência ao fluconazol em *Candida* não-*albicans* variando de 6,4% a 50%. Embora o fluconazol seja antifúngico mais comumente utilizado devido à sua baixa toxicidade, alta solubilidade em água e alta biodisponibilidade, a espécie *P. kudriavzevii* (*C. krusei*) apresenta resistência intrínseca ao fármaco (Peron *et al.*,

2016; Jamiu *et al.*, 2021; Rodrigues *et al.*, 2021). Além disso, a resistência ao fluconazol foi associada a prévia e longa exposição ao voriconazol (Yang; Song; Li, 2021).

A preocupação com a multirresistência da *C. auris* aos agentes antifúngicos triazólicos e à anfotericina B levou à recomendação do uso de equinocandinas como tratamento empírico antes da disponibilidade de resultados de testes de suscetibilidade específica (Chowdary; Voss; Meis, 2016; Bidaud; Chowdhary; Dannaoui, 2018). Por isso, no tratamento da candidemia por *C. auris* as equinocandinas são a primeira escolha no tratamento (De Almeida *et al.*, 2021).

## 2.6 Profilaxia

A manifestação clínica mais comum da candidemia é a presença de febre refratária persistente por pelo menos 4 dias, que não responde aos antibióticos de amplo espectro. Febre que pode ter início insidioso, sem envolvimento significativo da condição geral, ou pode ser acompanhada por calafrios, mialgia, hipotensão, taquicardia e outras evidências de sepse (Dignani; Solomkin; Anaissie, 2003; Schuster *et al.*, 2008).

O tratamento antifúngico profilático pode ser recomendado com base em escores que sugerem candidemia. A aplicação de modelos de previsão de risco e o uso de técnicas não baseadas em cultura podem orientar a terapia profilática e empírica em populações específicas de pacientes. Nas últimas duas a três décadas, diversos modelos de predição de risco foram desenvolvidos para identificar pacientes de UTI em risco de CI, como o índice de colonização, a regra de predição clínica de Ostrosky-Zeichner e a pontuação de *Candida* (Pittet *et al.*, 1994; Ostrosky-Zeichner *et al.*, 2011; León *et al.*, 2006). Esses modelos são baseados em dados clínicos e características de colonização dos pacientes de UTI. A maioria desses modelos apresenta um bom valor preditivo negativo (VPN), mas um valor preditivo positivo (VPP) insatisfatório, sendo mais úteis para excluir o diagnóstico de CI (Ahmed *et al.*, 2014). Para o uso das pontuações de risco é importante analisar as características da população de pacientes onde foram desenvolvidas e sua reprodutibilidade em outros hospitais, ou seja, a validação externa (Hermsen *et al.*, 2011; Ahmed *et al.*, 2017).

Outro escore é APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II), que pontua a presença e a gravidade da CI com variáveis iguais ou superiores a 16. As variáveis incluem o uso de antibióticos de amplo espectro, quimioterapia, evidências de colonização da mucosa por *Candida* spp., pancreatite, cateteres vasculares (principalmente cateteres venosos centrais), presença de NTP, neutropenia, terapia de supressão

imune, cirurgia prévia (especialmente gastrointestinal), insuficiência renal ou hemodiálise e internação prolongada na UTI (especialmente na UTI cirúrgica) (Lepak; Andes, 2011).

León *et al.* (2006) também desenvolveram um sistema de pontuação, denominado “*Candida score*”, uma ferramenta de avaliação de fatores preditivos de candidemia. Nesse estudo foi avaliada a incidência de CI entre os pacientes em uma UTI cirúrgica com sepse, NTP e colonização multifocal por *Candida*. O valor de um ponto foi atribuído a cada um dos quatro fatores de risco (colonização multifocal: 1 ponto, NTP: 1 ponto, cirurgia prévia: 1 ponto e presença de sepse: 2 pontos). Neste estudo foi concluído que, os pacientes com uma pontuação superior a 2,5 obtiveram aproximadamente 8 vezes mais probabilidade de ter candidemia do que os pacientes com pontuação de 2,5 ou menos.

A profilaxia também é indicada em pacientes de alto risco na UTI, particularmente aqueles pós-cirurgia abdominal ou em pacientes com complicações como peritonite, perfurações abdominais ou nenhuma causa conhecida de febre. No entanto, se os pacientes tiverem exposição recente aos azóis ou se os dados do hospital local indicarem infecções de *Candida spp.* resistente aos azóis, um regime de equinocandina é provisoriamente recomendado (Cornely *et al.*, 2012; Pappas *et al.*, 2016).

O fluconazol previne a CI na terapia de indução da remissão da leucemia mieloide aguda ou síndromes mielodisplásicas em pacientes neutropênicos. Também podem ser utilizados posaconazol e isavuconazol pois oferecem boa tolerância e benefícios significativos de sobrevivência contra *Candida spp* e outros fungos durante a terapia de indução de remissão. A forma de comprimido é preferida à suspensão oral devido à melhor biodisponibilidade, mas a suspensão é recomendada para pacientes que têm dificuldade de ingestão. A coadministração de posaconazol no tratamento de CI com outros medicamentos que afetam o citocromo P450 deve ser evitada, pois o antifúngico inibe diversas isoformas desse citocromo, o que pode resultar em interações medicamentosas. Essas interações podem aumentar os níveis plasmáticos de medicamentos metabolizados por essa via, podendo causar efeitos colaterais indesejados ou toxicidade (Halpern *et al.*, 2015; Maertens *et al.*, 2018; Bose *et al.*, 2021).

Em receptores de células-tronco hematopoiéticas, o fluconazol é a droga de escolha para a profilaxia de CI, enquanto o posaconazol e o voriconazol são terapias alternativas (Ullmann *et al.*, 2007; Cornely *et al.*, 2007). A profilaxia antifúngica recomendada para receptores de transplante de fígado e pâncreas é fluconazol ou equinocandinas de dois a quatro semanas após o transplante (Colombo *et al.*, 2013; Aslam *et al.*, 2019). O voriconazol é indicado em receptores de fígado com fatores de risco específicos (Husain; Camargo, 2019). Enquanto que,

pacientes transplantados coração, pulmão e intestino delgado, considerando a baixa incidência de CI, a profilaxia antifúngica não é recomendada (Colombo *et al.*, 2013; Sprute *et al.*, 2023).

### 3 JUSTIFICATIVA

Tendo em vista o aumento da incidência de episódios de candidemia em ambientes hospitalares e sua alta taxa de mortalidade descritos na literatura científica, e considerando a ausência de registros epidemiológicos, além da falta de notificação dos casos de candidemia no HU-FURG/EBSERH, este trabalho se faz necessário para conhecer os aspectos clínicos-epidemiológicos dessa fungemia relacionadas a assistência à saúde, buscando avaliar seu impacto local. Esta tese é de extrema relevância pois o HU-FURG/EBSERH é hospital de referência regional no tratamento dos portadores do HIV e doenças infectocontagiosas, no acompanhamento de gestantes de alto risco e na realização de cirurgias de alta complexidade e traumatologia-ortopedia, que presta serviço ambulatorial e hospitalar aos usuários da rede SUS do município do Rio Grande e regiões circunvizinhas. Há uma necessidade clara de compilar e analisar os dados para uma melhor compreensão da epidemiologia local das candidemias no HU-FURG/EBSERH, contribuindo para o conhecimento científico global de infecções fúngicas invasivas, e principalmente, para adoção de medidas de prevenção, tratamento e controle hospitalar local. Atraso no início da adequada farmacoterapia está correlacionado a um aumento significativo na taxa de mortalidade. Portanto, a redução no tempo de diagnóstico das espécies de *Candida* é fundamental para celeridade no tratamento aos pacientes podendo contribuir para o sucesso do manejo clínico, a melhoria na sobrevida dos pacientes e no tempo de internação e a redução dos custos hospitalares. Para tanto, é crucial o estudo de melhorias diagnósticas que permitam resultados mais precoces.

## 4 OBJETIVOS

### 4.2 Objetivo geral

Avaliar dados clínicos e epidemiológicos das candidemias diagnosticadas no Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Corrêa Júnior (HU-FURG/EBSERH) em um período de 5 anos, e comparar distintos meios de hemocultura no tempo de detecção de *Candida* spp. para o diagnóstico de candidemia.

### 4.3 Objetivos específicos

- Evidenciar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes, a taxa de mortalidade e as principais espécies relacionadas aos casos de candidemia no HU-FURG/EBSERH;
- Determinar a prevalência total e anual de candidemia em pacientes do HU-FURG/EBSERH/EBSERH, estimar e comparar a incidência da doença nas distintas unidades hospitalares;
- Avaliar a taxa de resistência dos isolados de *Candida* aos antifúngicos fluconazol, anfotericina B e micafungina;
- Comparar o tempo de crescimento de espécies de *Candida* em meios de cultivo específico (Myco) e inespecífico (Aero) para o diagnóstico de candidemia.

## 5 RESULTADOS

### ARTIGO 1

#### **Experimental study of specific and nonspecific blood culture bottles for the diagnosis of candidemia**

Leandre C Wilot, Vanice R Poester, Cecília B Severo, Karine O Sanchotene, Bruna M Esperon, Mariana R Trápaga, David A Steven, Melissa O Xavier

**Artigo publicado em 24 de junho no periódico:**

***Revista Iberoamericana de Micología***

Fator de Impacto: 2,0



## Revista Iberoamericana De Micología



Original article

### Experimental study of specific and nonspecific blood culture bottles for the diagnosis of candidemia

Leandre Carmem Wilot<sup>a,b</sup>, Vanice Rodrigues Poester<sup>a,b</sup>, Cecília Bittencourt Severo<sup>c</sup>, Karine Ortiz Sanchotene<sup>b</sup>, Bruna Muradás Esperon<sup>a,b</sup>, Mariana Rodrigues Trápaga<sup>a,b</sup>, David A. Stevens<sup>d,e</sup>, Melissa Orzechowski Xavier<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Programa de Pós-Graduação, em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina (FAMED), Universidade Federal do Rio Grande (FURG), Rio Grande, Rio Grande do Sul (RS), Brazil

<sup>b</sup> Mycology Laboratory of FAMED-FURG, Rio Grande, Rio Grande do Sul (RS), Brazil

<sup>c</sup> Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, Rio Grande do Sul (RS), Brazil

<sup>d</sup> California Institute for Medical Research, San Jose, California (CA), United States (USA)

<sup>e</sup> Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Stanford University Medical School, Stanford, California (CA), United States (USA)

---

A R T I C L E I N F O      A B S T R A C T

---



*Article history:*

Received 30 April 2024

Accepted 24 June 2024

Available online xxx

---

*Keywords:**Candida albicans**Candida* species

Fungemia

Time-to-detection (TTD)

Early diagnosis

**Background:** Early diagnosis of candidemia is critical for the correct management and treatment of patients.

**Aims:** To test the efficacy of different blood culture bottles in the growth of *Candida* strains.

**Methods:** We compared the performance of BD BACTEC™ Plus Aerobic/F (Aero) culture bottles with the specific BD BACTEC™ Mycosis IC/F Lytic (Myco) culture bottles using the BD BACTEC™ FX 40 automated blood culture system to determine the mean time-to-detection (TTD) in *Candida* species. One isolate each of six *Candida* species was inoculated into blood culture bottles (final concentration, 1–5 CFU ml<sup>-1</sup>) and incubated at 37°C until automated growth detection.

**Results:** *Candida albicans* and *Nakaseomyces glabratus* (*Candida glabrata*) were detected earlier in the specific culture bottle, whereas *Candida tropicalis* was detected earlier in the nonspecific bottle; *Candida parapsilosis*, *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*), and *Meyerozyma guilliermondii* (*Candida guilliermondii*) presented similar TTD in both bottles.

**Conclusions:** Our study suggests the suitability of using both bottles in clinical laboratories for a faster diagnosis and prompt starting of any treatment.

© 2024 Asociación Española de Micología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

---

**Estudio experimental de frascos de hemocultivo específicos y no específicos para el diagnóstico de candidemia**

**R E S U M E N**

---

Palabras clave:  
*Candida albicans*  
Especies de *Candida*  
Fungemia  
Tiempo de detección  
Diagnóstico precoz

*Antecedentes:* El diagnóstico precoz de la candidemia es fundamental para el correcto manejo y tratamiento de los pacientes.

*Objetivos:* Comprobar la eficacia de diferentes frascos de hemocultivo en el crecimiento de cepas de *Candida*.

*Métodos:* Comparamos el rendimiento de los frascos de cultivo BD BACTEC™ Plus Aerobic/F (Aero) con los frascos de cultivo BD BACTEC™ Mycosis IC/F Lytic (Myco) específicos utilizando el sistema automatizado de hemocultivo BD BACTEC™ FX 40 para determinar la media de tiempo de detección (TTD) de especies de *Candida*. Se inoculó un aislamiento de cada una de seis especies de *Candida* en los frascos de hemocultivo (concentración final,  $1-5 \text{ CFU/ml}^{-1}$ ) y se incubaron a  $37 \text{ }^\circ\text{C}$  hasta la detección automática del crecimiento.

---

\* Corresponding author.

E-mail address: [melissaxavierfurg@gmail.com](mailto:melissaxavierfurg@gmail.com) (M.O. Xavier).

<https://doi.org/10.1016/j.riam.2024.06.001>

1130-1406/© 2024 Asociación Española de Micología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Please cite this article as: L.C. Wilot, V.R. Poester, C.B. Severo et al., Experimental study of specific and nonspecific blood culture bottles for the diagnosis of candidemia, Rev Iberoam Micol., <https://doi.org/10.1016/j.riam.2024.06.001>

*Resultados:* *Candida albicans* y *Nakaseomyces glabratus* (*Candida glabrata*) se detectaron antes en el frasco de cultivo específico, mientras que *Candida tropicalis* se detectó antes en el frasco no específico; *Candida parapsilosis*, *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*) y *Meyerozyma guilliermondii* (*Candida guilliermondii*) presentaron TTD similares en ambas botellas.

*Conclusiones:* Nuestro estudio sugiere el uso simultáneo de ambos frascos en los laboratorios clínicos para un diagnóstico más rápido y un inicio inmediato del tratamiento.

© 2024 Asociación Española de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

---

*Candida* species are the fourth most common cause of bloodstream infections. Candidemia usually occurs in a healthcare setting and results in a high morbidity and mortality (up to 40%) of hospitalized patients.<sup>17,19,9</sup> The most common species causing candidemia are *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Nakaseomyces glabratus* (*Candida glabrata*), *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*) and *Meyerozyma guilliermondii* (*Candida guilliermondii*).<sup>16,4</sup>

Risk factors for acquiring candidemia are long periods of hospitalization in intensive care units (ICU), exposure to broad-spectrum antibiotics, use of artificial devices (central venous catheter, intravascular lines, prosthetics, and implantable cardiac devices), abdominal viscus loss of integrity, and abdominal surgery.<sup>13,10,14</sup> Furthermore, *Candida* infections often occur in patients with malignancies, immune compromise, or diabetes mellitus.<sup>20,2</sup>

In view of the severity of candidemia with high mortality of patients, an early diagnosis is the key to a better outcome.<sup>12</sup> The “gold standard” test for diagnosing candidemia is blood culture. Automated systems achieve higher rates of sensitivity, and are time-saving.<sup>8</sup> Since bacterial or fungal agents can cause sepsis, culture bottles are designed to grow a spectrum of these microorganisms. BD BACTEC™ Plus Aerobic/F (Becton Dickinson, New Jersey, United States - USA) is designed to grow aerobic microorganisms, mostly bacterial, although yeasts can also grow, whereas BD BACTEC™ Mycosis IC/F Lytic (Becton Dickinson, New Jersey, USA) is designed more specifically for fungal growth due to its complementation with saponin 0.24% (blood lysing agent), ferric ammonium citrate, chloramphenicol and tobramycin (Becton Dickinson, New Jersey, USA), limiting bacterial growth and thus increasing the capacity for fungal detection.<sup>7,18</sup>

Since an early diagnosis of candidemia is correlated with more favorable outcomes and reduction in the total cost of hospitalization, we studied the efficiency of a blood culture method specific to fungi, and compared the results to those obtained with the non-specific bottle. We compared the performance of BD BACTEC™ Plus Aerobic/F with the BD BACTEC™ Mycosis IC/F Lytic culture bottle, using the automated BD BACTEC™ FX 40 blood culture system *in vitro* to evaluate the speed of detection of *Candida* species.

## Material and methods

Isolates from six species of *Candida*, representing the most common species encountered in blood cultures [*C. albicans* (number M7122), *C. parapsilosis* (number M6993), *C. tropicalis* (number M8459), *N. glabratus* (*C. glabrata*) (number M6674), *P. kudriavzevii* (*C. krusei*) (number M6666) and *M.*

*guilliermondii* (*C. guilliermondii*) (number M7757)], from the fungal collection of the Mycology Laboratory (Faculdade de Medicina – FAMED/Universidade Federal do Rio Grande – FURG) were studied. All the isolates included (one for each species) were previously retrieved from their frozen stocks, subcultured on Sabouraud dextrose agar (SDA) plates, and colonies were identified using matrix assisted laser desorption ionization-time-of-flight-mass spectrometry (MALDI-TOF-MS, Bruker Corporation™, Billerica, Massachusetts, USA, database flex control version 3.4).

A yeast inoculum from young colonies was standardized (two days on Sabouraud agar at 25°C) using a spectrophotometer (K37-UVVIS, KASVI, São José dos Pinhais, Brazil) (530 nm), according to the Clinical and Laboratory Standards Institute document M27-ED4,<sup>1</sup> and serial dilutions in sterile saline solution to achieve a concentration of 5–25 colony forming units (CFU) per ml were

made. The inoculum concentration of all species was confirmed by plating 0.5 ml from the final solution onto Sabouraud dextrose agar plates (KASVI) that were incubated at 35 °C until growth for CFU counting.

An aliquot of 0.5 ml of the standardized inoculum (5–25 CFU ml<sup>-1</sup>) of each *Candida* species was added to 2 ml of fresh uninfected whole blood samples (from healthy volunteers), resulting in a final concentration of 1–5 CFU ml<sup>-1</sup>. After homogenization, 1 ml of the experimentally infected blood was immediately inoculated into BD BACTEC™ Mycosis IC/F Lytic (Myco), and another 1 ml into the BD BACTEC™ Plus Aerobic/F culture (Aero) bottles. The bottles were incubated in the BACTEC™ FX40 at 37 °C, with continuous agitation until growth was detected. The time necessary to the BACTEC™ sensor to detect growth was analyzed, and an aliquot of 0.1 ml was spread on CHROMagar™ *Candida* Agar (DIFCO, Michigan, USA), incubated at 35 °C for 48 h, and resubmitted to MALDI-TOF-MS to confirm that the growth detected was pure and corresponded to the *Candida* species added, validating the experiment. All assays were performed in biological duplicates through two independent experiments performed on different days.

The time to detection (TTD) for each *Candida* species was registered through the BD System BACTEC™ FX 40 equipment, and the mean from both experiments was calculated. The results obtained with both the BD BACTEC™ Mycosis IC/F Lytic (Myco) and BD BACTEC™ Plus Aerobic/F (Aero) culture incubation system were compared using the Student's *t* test with SPSS 25.0™ software (IBM, Chicago, USA). *p*-Values ≤0.05 were considered statistically significant.

## Results

*Candida* was detected in all the blood samples experimentally infected in less than 45 h of incubation in both culture bottles (Myco and Aero). There were no

significant differences in TTD results between the duplicate experiments ([Table 1](#)).

A significant decrease in TTD was observed in the Myco bottle when compared with the Aero bottle in the case of blood samples infected with *C. albicans* (mean of 27 h versus mean of 43 h; *p* = 0.02) and with *N. glabratus* (26 h versus 48 h; *p* = 0.018). The TTD of *C. parapsilosis*, *M. guilliermondii* and *P. kudriavzevii* was similar in both culture bottles (*p* > 0.05), whereas the growth of *C. tropicalis* was detected earlier (*p* = 0.014) in the Aero culture than in the Myco one (mean of 21 h versus 36 h) ([Fig. 1](#)).





Table 1

Time-to-detection (TTD) in hours obtained from two blood cultures each of *Candida albicans*, *Nakaseomyces glabratus* (*Candida glabrata*), *Candida parapsilosis*, *Meyerozyma guilliermondii* (*Candida guilliermondii*), *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*), and *Candida tropicalis* in BD BACTEC™ Plus Aerobic/F (Aero) or BD BACTEC™ Mycosis IC/F Lytic (Myco) bottles.

Species [h]	Aero bottle (TTD [h])			Myco bottle (TTD [h])		
	Assay 1	Assay 2	$\bar{x}$	Assay 1	Assay 2	$\bar{x}$
<i>Candida albicans</i>	41. 80	44.50	43.	28. 40	25.68	27.04
<i>Nakaseomyces glabratus</i>	43. 80	42.05	42.	25. 30	27.55	26.43
<i>Candida parapsilosis</i>	32. 68	33.50	33.	29. 83	29.55	29.69
<i>Meyerozyma guilliermondii</i>	29. 10	28.35	28.	30. 00	28.00	29.00
<i>Pichia kudriavzevii</i>	22. 30	20.50	21.	23. 55	23.30	23.43
<i>Candida tropicalis</i>	21. 13	20.40	20.	34. 00	37.50	35.75

$\bar{x}$  : mean value.

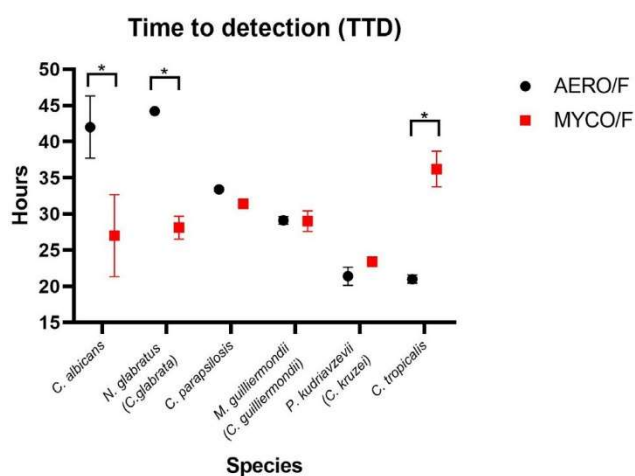


Fig. 1. Mean of time-to-detection (TTD) in hours of *Candida albicans*, *Nakaseomyces glabratus* (*Candida glabrata*), *Candida parapsilosis*, *Meyerozyma guilliermondii* (*Candida guilliermondii*), *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*) and *Candida tropicalis* in BD BACTEC™ Plus Aerobic/F (Aero) and BD BACTEC™ Mycosis IC/F Lytic (Myco) bottles. *C. albicans* and *N. glabratus* were detected earlier in the Myco bottles than in the Aero bottles,  $p = 0.02$  and  $p = 0.018$ , respectively. TTD of *C. parapsilosis*, *M. guilliermondii* and *P. kudriavzevii* was similar in both bottles ( $p = 0.3$ ;  $p = 0.8$  and  $p = 0.16$ , respectively). *C. tropicalis* was detected earlier in the Aero bottles ( $p = 0.014$ ). \*Statistical difference.

culture, which is consistent with the findings of Nawrot et al.,<sup>11</sup> who reported a similar TTD (14.6 h) for *C. albicans*, a time that was shorter as well than the TTD obtained with the nonspecific bottles. Similarly, *N. glabratus* was detected 21.8 h earlier approximately using the specific culture bottles, and this finding aligns with the results reported by Posteraro et al.,<sup>15</sup> who described a similar TTD of 14 h for this species.

This difference between the two bottles may be attributed to the presence of saponins in the Myco bottles, which enhances yeast recovery due to blood lysis and, consequently, accelerates fungal detection. Moreover, the presence of ferric ammonium citrate in the Myco bottles provides an iron source for fungi, and the medium includes carbohydrate and/or protein sources as well (according to Becton Dickinson, New Jersey, USA) to accelerate yeast growth.<sup>8,6</sup>

## Discussion

Our study showed significant differences in the TTD when comparing the growth of several *Candida* species from blood experimentally infected in specific (Myco) and nonspecific (Aero) blood culture bottles. These differences in yeast detection between bottles could directly impact the patient's outcome, since a delay of 24–48 h in the diagnosis increases the mortality rate almost 100% (23.6–41.4%).<sup>5</sup>

In our study, *C. albicans* was detected ~17 h earlier in the specific bottle for fungal blood

Many hospitals do not have access to or do not use the specific blood culture bottle for growing fungi in routine clinical diagnosis. Considering the difference (TTD) found in our study among *Candida* species, a local evaluation of the epidemiology in each center is necessary to analyze the cost benefit of using both bottles. In addition, a factor that should also be considered is the volume of blood that is required for inoculating two bottles, particularly an issue in neonatal ICUs, considering the difficulty of obtaining sufficient blood from neonatal patients.

*C. tropicalis* was detected approximately 15 h later in the specific blood bottles in our study, in agreement with previously reported data (16.3 h later) by Jekarl et al.<sup>7</sup> On the other hand, *C. albicans* (the agent of ~50% of candidemia cases in Brazil),<sup>3</sup> plus the second most prevalent agent among *Candida* related species, *N. glabratus*, were detected significantly earlier in the fungal specific bottle. The probable impact in reducing mortality rates may justify the importance of using both bottles (Aero and Myco) routinely in the hospital.

This would improve the diagnosis of candidemia and allow a more rapid clinical intervention, resulting in a favorable outcome of the patients. The usage of both bottles would also lead to a shorter period of hospital stay and, consequently, a reduction in the cost of hospitalization, offsetting any increased diagnostic laboratory costs. A limitation of our study was the use of a less-than-minimum volume (3 ml) of blood sample than that suggested by manufacturers; however, we tried to reproduce the usual situation encountered with blood samples from patients in neonatal ICU. Another limitation was testing only one isolate for each species; thus, we suggest including more isolates per species in future studies, considering the biological differences that clinical strains can present. Further studies should also evaluate the time-of-detection of mixed

species of *Candida*, as well as mixed bacteria and *Candida*, using the Aero and Myco bottles, to simulate mixed infections.

## Funding

No funding was provided.

## Authors' contributions

All authors contributed significantly to the study, covering conception, design, data acquisition, analysis, interpretation, article drafting, critical content revision, and final version approval.

Melissa Orzechowski Xavier: Conceptualization, Methodology, Supervision, Validation, Software, Writing – reviewing and editing; Leandre Carmem Wilot and Vanice Rodrigues Poester: Formal analysis, Writing – original draft preparation, Visualization, Investigation; Karine Ortiz Sanchotene, Bruna Muradás Esperon, Mariana Rodrigues Trápaga and David A. Stevens: Writing – reviewing and editing.

## Competing interests

The authors declare that, to their knowledge, they do not have competing financial interests or personal relationships that could have influenced the work reported in this paper.

## Acknowledgments

The authors would like to thank the *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior* (CAPES), *Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul* (FAPERGS), and *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* (CNPQ **Number 316067/2021-0**) for their **support.**

## References

1. [Alexander DB, Procop GW, Dufresne P, Fuller J, Ghannoum MA, Hanson K, et al. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts, M27ED4, 4th ed. Wayne, Pennsylvania: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.](#)
2. [Colombo AL, Agnelli C, Kontoyiannis DP. Knowledge gaps in candidemia/invasive candidiasis in haematological cancer patients. J Antimicrob Chemother. 2021;76 Suppl. 3:543–6.](#)
3. [Colombo AL, Guimarães T, Sukienik T, Pasqualotto AC, Andreotti R, Queiroz-Telles E, et al. Prognostic factors and historical trends in the epidemiology of candidemia in critically ill patients: an analysis of five multicenter studies sequentially conducted over a 9-year period. Intensive Care Med. 2014;40 Suppl. 10:1489–98.](#)
4. [García-Salazar E, Acosta-Altamirano G, Betancourt-Cisneros P, Reyes-Montes MDR, Rosas-De-Paz E, Duarte-Escalante E, et al. Detection and molecular identification of eight \*Candida\* species in clinical samples by simplex PCR. Microorganisms. 2022;10 Suppl. 2:374.](#)
5. [Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. Clin Infect Dis. 2006;43 Suppl. 1:25–31.](#)
6. [Gokbolat E, Oz Y, Metintas S. Evaluation of three different bottles in BACTEC 9240 automated blood culture system and direct identification of \*Candida\* species to shorten the turnaround time of blood culture. J Med Microbiol. 2017;66 Suppl. 4:470–6.](#)
7. [Jekarl DW, Lee SY, Lee S, Park YJ, Lee J, Bake SM, et al. Comparison of the Bactec Fx Plus, Mycosis IC/F, Mycosis/F Lytic blood culture media and the BacT/Alert 3D FA media for detection of \*Candida\* species in seeded blood culture specimens containing therapeutic peak levels of fluconazole. J Clin Lab Anal. 2012;26 Suppl. 6:412–9.](#)
8. [Laroche L, Mercier Y, Sasso M. BD BACTEC<sup>TM</sup> Mycosis IC/F culture vials for fungemia diagnosis and follow-up: a retrospective study from 2013 to 2020. Diagn Microbiol Infect Dis. 2023;105 Suppl. 2:115863.](#)
9. [Mazi PB, Olsen MA, Stwalley D, Rauseo AM, Ayres C, Powderly WG, et al. Attributable mortality of \*Candida\* bloodstream infections in the modern era: a propensity score analysis. Clin Infect Dis. 2022;75 Suppl. 6:1031–6.](#)
10. [McCarty TP, White CM, Pappas PG. Candidemia and invasive candidiasis. Infect Dis Clin North Am. 2021;35 Suppl. 2:389–413.](#)
11. [Nawrot U, Kowalska-Krochmal B, Sulik-Tyszką B, Kozak M, Świątek K, Pajączkowska M, et al. Evaluation of blood culture media for the detection of fungi. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015;34 Suppl. 1:161–7.](#)
12. [Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016;62 Suppl. 4:e1–50.](#)
13. [Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:18026.](#)
14. [Poissy J, Damonti L, Bignon A, Khanna N, Von Kietzell M, Boggian K, et al. Risk factors for candidemia: a prospective matched case-control study. Crit Care. 2020;24 Suppl. 1:109.](#)
15. [Posteraro B, Menchinelli G, Ivagnes V, Cortazzo V, Liotti FM, Falasca B, et al. Efficient recovery of \*Candida auris\* and five other medically important \*Candida\* species from blood cultures containing clinically relevant concentrations of antifungal agents. Microbiol Spectr. 2023;11 Suppl. 2:e0410422.](#)
16. [Rodrigues DKB, Bonfietti LX, Garcia RA, Araujo MR, Rodrigues JS, Gimenes VME, et al. Antifungal susceptibility profile of \*Candida\* clinical isolates from 22 hospitals of São Paulo State, Brazil. Braz J Med Biol Res. 2021;54:e10928.](#)
17. [Schroeder M, Weber T, Denker T, Winterland S, Wichmann D, Rohde H, et al. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia in critically ill patients in Germany: a single-center retrospective 10-year analysis. Ann Intensive Care. 2020;10 Suppl. 1:142.](#)
18. [Xu X, Wei Q, Wang Z, Yan J, Wang H, Xia Y. Inactivation of clinically frequently used antimicrobial agents by BacT/ALERT FAN plus and BACTEC aerobic and anaerobic culture media in simulated blood cultures: first comparative evaluation in China Mainland. Infect Drug Resist. 2021;14:163–72.](#)
19. [Zhang W, Song X, Wu H, Zheng R. Epidemiology, species distribution, and predictive factors for mortality of candidemia in adult surgical patients. BMC Infect Dis. 2020;20 Suppl. 1:506.](#)
20. [Zhang Z, Zhu R, Luan Z, Ma X. Risk of invasive candidiasis with prolonged duration of ICU stay: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2020;10 Suppl. 7:e036452.](#)

**MANUSCRITO 1****Candidemia in a tertiary hospital in the extreme south of Brazil: 2019 to 2023**

Leandre Carmem Wilot, Bianca dos Santos Blan, Vanice Rodrigues Poester, Cecília Bittencourt Severo, Karine Ortiz Sanchotene, Mariana Rodrigues Trápaga, Melissa Orzechowski Xavier

**Manuscrito sob as normas do periódico:**

*Medical Mycology*

Fator de Impacto 1.6

## Candidemia in a tertiary hospital in Southern Brazil

#Leandre Carmem Wilot<sup>1,2</sup>, #Bianca dos Santos Blan<sup>1,2</sup>, Vanice Rodrigues Poester<sup>1,2</sup>, Cecília Bittencourt Severo<sup>3</sup>, Karine Ortiz Sanchotene<sup>2,4</sup>, Mônica Campos dos Santos<sup>2,4</sup>, Mariana Rodrigues Trápaga<sup>1,2</sup>, Melissa Orzechowski Xavier<sup>1,2</sup>

[1] Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina (FAMED), Universidade Federal do Rio Grande (FURG), Rio Grande, Rio Grande do Sul (RS), Brazil; [2] Laboratório de Micologia, FAMED-FURG, Rio Grande, RS, Brazil; [3] Laboratório de Micologia da Santa Casa Complexo Hospitalar de Porto Alegre, Brazil. [4] Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Corrêa Jr. (HU-FURG), vinculado à Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), RS, Brazil.

# Authors contributed equally to this work

**Corresponding author:** Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Melissa Orzechowski Xavier. Laboratório de Micologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande, Campus Saúde. Visconde de Paranaguá 102, Centro, 96201-900, Rio Grande, RS, Brasil. Telephone: (+55) 53-32374636/ 4634. e-mail: [melissaxavierfurg@gmail.com](mailto:melissaxavierfurg@gmail.com)

### ABSTRACT

Invasive bloodstream infection caused by *Candida* spp. poses a significant global health with high mortality rates. Here we described a five-year retrospective study conducted at a tertiary hospital in Southern Brazil (HU-FURG/EBSERH, Rio Grande, Rio Grande do Sul) aiming to add clinical-epidemiological data on candidemia and susceptibility profile of the isolates in this region. During January 2019 to December 2023 a total of 44 patients, 26 adults, 15 neonates and 3 pediatrics, were diagnosed with candidemia in our hospital being included in this study. *Candida* species overall prevalence accounted for 4.5% of all sepsis causative agents in our hospital (44/971). The overall incidence was 2.2 cases per 1,000 hospitalizations. However, discriminating by unit of hospitalization, this rate was up to 26 per 1,000 in the neonatal (intensive care unit) ICU, followed by 13 per 1,000 patients in the adult ICU. Mortality rate was up to 92% in adult ICU patients, followed by 40% in the neonatal ICU. *C. albicans* was the most prevalent specie (56.8%) and *C. parapsilosis* the main non-*albicans* specie (29.5%). Resistance to at least one of the three antifungal classes tested was detected in 15.3% of the isolates. The study underscores the high impact of candidemia in ICU settings of a tertiary hospital from southern Brazil, emphasizing the importance of a better awareness and surveillance to improve the diagnosis, control, prevention and antifungal resistance aiming to reduce the incidence and mortality rates.

**Keywords:** *Candida* spp.. Epidemiology. Fungemia. Blood culture. Antifungal resistance.

### INTRODUCTION

Candidemia is an invasive bloodstream infection that affects predominantly critically ill patients, being the main hospital-acquired invasive fungal infection (IFI).<sup>1,2</sup> Risk factors

includes a high range of conditions, highlighting hospitalization in intensive care units (ICU), total parenteral nutrition (TPN), chemotherapy, broad-spectrum antibiotic therapy, abdominal surgery, use of medical devices (central venous catheters, intravascular lines, prostheses, and other implantable devices), neutropenia, and extreme ages (prematurity or elderly with advanced age).<sup>3,4</sup>

Although candidemia is an important Healthcare-Associated Infection (HAI), given the non-compulsory notification of the cases and the difficulties regarding its diagnosis, the real impact of this disease is not precisely known. An estimative global incidence of candidemia ranges from 0.33 to 6.51 episodes per 1,000 admissions with an associated mortality of up to 60%.<sup>2,5,6,7,8</sup> In Brazil, Giacomazzi et al. estimated the occurrence of 29.000 new episodes of candidemia per year<sup>9</sup>.

*C. albicans* is the most common species, representing about 50% of cases.<sup>10</sup> Additionally, there is a growing concern regarding the rising incidence of invasive infections caused by non-*albicans Candida* (NAC) species, including *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *Nakaseomyces glabratus* (former *C. glabrata*), *Pichia kudriavzevii* (former *C. krusei*) and *Meyerozyma guilliermondii* (former *C. guilliermondii*).<sup>11,12</sup> Species distribution can range among geographic regions, type of ICU (adult or neonatal), host conditions, antifungal prophylaxis, and the resources for HAI prevention.<sup>13,14,15</sup>

Given the emergence of NAC as multidrug-resistant species and outbreak agents, in addition to the global prevalence of *C. albicans* and the severity of infections caused by these pathogens, the World Health Organization has classified *C. albicans*, *C. auris*, *C. parapsilosis* and *C. tropicalis* as critical/high-priority pathogens.<sup>16</sup> Thus, taking into consideration the world impact of candidemia, the lack of data regarding this IFI in the southern most state of Brazil, in addition to the importance of epidemiological studies to add global data, we aimed to evaluate clinical-epidemiological data of candidemia and susceptibility profile of the isolates during five years in a tertiary hospital in a southern region of Rio Grande do Sul, Brazil.

## METHODS

A retrospective study was carried out in the *Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Correa Jr.*, (HU) of the *Universidade Federal do Rio Grande* (FURG) and of *Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares* (EBSERH) (Rio Grande, Rio Grande do Sul, Brazil). HU-FURG/EBSERH is all integrated into the Unified Health System (SUS), with 213 beds, being 06 adults ICU and 10 neonatal ICU (NICU) beds. It is a reference health center in the medium

and high complexity care for over 22 cities from the 7th Regional Health Coordination of Southern Brazil.

All patients with positive peripheral blood cultures for *Candida* spp. during January 2019 to December 2023 were included in this study. Patients with a new episode of candidemia (defined as a positive peripheral blood culture result for *Candida* spp. 30 days after the primary diagnosis) also were included. Patients who had incomplete medical records were excluded. Blood cultures were analyzed through the automated system BD BACTEC™ FX 40 (BD Diagnostics, Sparks, USA). Sequentially, isolates were purified in Sabouraud Agar (KASVI, São José dos Pinhais, Brazil) and CHROMagar™ *Candida* (DIFCO, Michigan, USA), and subsequently confirmed by protein profile using Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) (Bruker Corporation™, Billerica, Massachusetts, USA, database flex control version 3.4). Susceptibility profile of the clinical isolates to Fluconazole, Amphotericin B and Micafungin was evaluated according to the M27-A2 CLSI protocol<sup>17</sup>.

We analyzed database from the hospital for clinical-epidemiological data, including sex, age, hospital unit, comorbidities, and hospitalization period until the candidemia diagnosis, *Candida* species, use of broad-spectrum antibiotics and/or steroids, use of antifungals, mechanical ventilation, presence of central venous access, history of recent abdominal surgery, use of total parenteral nutrition, thrombocytopenia, and clinical outcome of hospitalization. In addition, from patients in the neonatal ICU (NICU), gestational age [extremely premature (< 28 weeks), very premature (28 to < 32 weeks), moderate to late premature (32 to < 37 weeks) and term ( $\geq 37$  weeks)] and birth weight [extremely low weight (<1,000 grams), very low weight (1,000 to <1,500 grams), low weight (1,500 to <2,500 grams) and appropriate ( $\geq 2,500$  grams)] were evaluated.

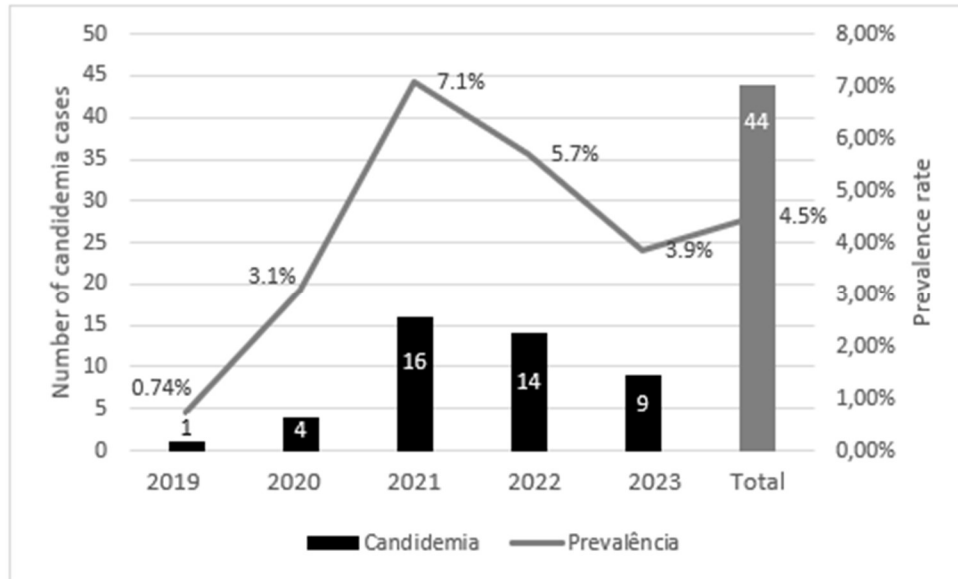
Data were analyzed using the SPSS 24.0 software package (SPSS, Chicago, IL, USA), by descriptive frequency and measures of central tendency. Overall and annual prevalence rates was calculated, as well as the incidence rate of candidemia per 1,000 hospitalizations (overall rate and according to the hospitalization unit). The impact of risk factors, treatment and causative specie on the outcome of NICU patients was analyzed using the Chi-square test. Statistical significance was defined when  $p < 0.05$ .

## RESULTS

During the five-year study 44 patients were diagnosed with candidemia at the HU-FURG/EBSERH. The median number of cases was 8.8 cases/year, ranging from 1 to up to 16,



and corresponding to prevalence rates ranging from 0.74% to 7.1% according to the year of the study (Figure 1). *Candida* species overall prevalence accounted for 4.5% of all sepsis causative agents identified in our hospital (44/971).



**Figure 1.** Non-linear annual distribution of candidemia patients (number of cases and prevalence rate) diagnosed during a five-year study conducted at the HU-FURG/EBSERH.

From the 44 candidemia cases 26 occurred in adult, 15 in neonates and 3 in pediatric patients. Regarding hospitalization units: 15 (34.1%) patients were from neonatal ICU; 14 (31.8%) from adult clinic and 12 (27.3%) from adult ICU; two (4.5%) from pediatric clinic and one (2.3%) from pediatric ICU (Table 1).

The total number of hospitalizations in the period of the study at HU-FURG/EBSERH was 19,802 resulting in an overall incidence of candidemia of 2.2 cases per 1,000 hospitalizations. According with the hospital unit of origin, this rate was much higher in the neonatal ICU, representing 26 cases per 1,000 hospitalizations, and in the adult ICU (13 per 1,000 hospitalizations). At the pediatric and adult clinic units, the incidence was one case per 1,000 hospitalizations.

### Candidemia in Adult Patients

Considering all adults diagnosed with candidemia (n=26) (from adult ICU and adult clinic unit) the age of patients ranged from 16 to 83 years old (median: 46 years old), and 53% percent (14/26) were male. All patients had at least one comorbidity, including kidney failure (50%; 13/26) systemic arterial hypertension (38%; 10/26), neoplasm (31%; 8/26), coronavirus disease (23%; 6/26), diabetes mellitus, human immunodeficiency virus (HIV) infection, pulmonary tuberculosis (19% each; 5/26), anemia, chronic obstructive pulmonary disease,

cerebral ischemia (15% each; 4/26), autoimmune diseases, infection due to hepatitis C virus (11% each; 3/26), thyroid dysfunction, kidney transplant and neurotoxoplasmosis (4%; 1/26), and were exposed to distinct risk factors (Table 1).

The mean period of hospitalization until the candidemia diagnosis was 21 days, ranging from 4 to 127 days. The average hospitalization period between diagnosis and outcome was 29.3 days (ranging from 17 to 169 days). *C. albicans* was the etiological agent of 61.5% (16/26) of cases, followed by *C. parapsilosis* (15.4%; 4/26). *N. glabratus* (former *C. glabrata*), *M. guilliermondii* (former *C. guilliermondii*), *C. tropicalis*, *P. kudriavzevii* (former *C. krusei*), and *C. duobushaemulonii* corresponded to one case each (4%). One case was caused by a non-*albicans* specie that could not be confirmed by MALDI-ToF, being described as *Candida* sp. (non-*albicans*) (Table 1).

Data on antifungal treatment and outcomes were available for 96.1% (25/26) of the adult patients. Treatment with Fluconazole and/or Amphotericin B was used in 13 patients, being the antifungal therapy used for less than 14 days after the diagnosis confirmation in 54% (7/13) (Table 1). The overall mortality rate of adult patients with candidemia was 64% (16/25), being 92% (11/12) in the adult ICU and 36% (5/14) in the adult clinic unit ( $p=0.02$ ). Among the deceased patients, 56% (9/16) did not receive antifungal treatment and 19% (3/16) had received the antifungal therapy for less than 14 days. Mechanical ventilation and thrombocytopenia were associated with the outcome death ( $p=0.002$ ).

#### Candidemia in Neonate patients

All neonate patients with candidemia ( $n=15$ ) were hospitalized at the NICU, with age ranging from 14 to 150 days old (median: 46 days old), being 53% (8/15) male (Table 1). All patients had comorbidities, such as respiratory discomfort syndrome (53%; 8/15), neonatal jaundice (13%; 2/15), renal injury, gastroschisis, esophageal atresia, necrotizing enterocolitis, and hypothyroidism (7%; one case each) and were exposed to well-known risk factors for candidemia, including extreme prematurity and extreme low weight (Table 1 and 2).

The mean period of hospitalization until the diagnosis of candidemia was 21 days, ranging from 9 to 117 days. The average hospitalization period from diagnosis to outcome was 40 days (ranging from 0 to 117 days). *C. albicans* was the causative agent of 60% (9/15) of the cases and *C. parapsilosis* of the other 40% (6/15) (Table 1). All patients used antifungal treatment, Fluconazole or Amphotericin B for a mean period of 16 days (ranging from six to 40 days). The outcome of patients was death in 40% (6/15) of cases. All patients who used antifungal treatment for less than 14 days died ( $p=0.02$ ). According to the causative specie, mortality rate

was 55.5% in *C. albicans* (5/9) infections and 16.7% in *C. parapsilosis* (1/6) infections (Table 1 and 2).

### Candidemia in Pediatric patients

The three pediatric patients diagnosed with candidemia, hospitalized in the pediatric ICU or pediatric clinic unit, aged 6 months, 4 and 10 years old, and the majority were female (66%; 2/3). Predisposing factors included broad-spectrum antibiotics (3/3), central venous access (3/3), recent abdominal surgery (2/3), use of total parenteral nutrition (2/3), and mechanical ventilation (1/3) (Table 1).

The period between hospitalization and candidemia diagnosis was 47 days (ranging from 19 to 79 days) and *C. parapsilosis* was the etiological agent of all cases. The child with 4 years old had clinical improvement and recovery from the infection without treatment description in the hospital database; the other one was recovery and discharged from the hospital after treatment with Amphotericin B and Fluconazole for 14 days, and one patient was lost in the follow up (transferred to another hospital) (Table 1).

**Table 1.** Clinical-epidemiological data of 44 patients with candidemia at the University Hospital Dr. Miguel Riet Corrêa Jr. (HU-FURG/EBSERH, Rio Grande, Brazil, RS), 2019-2023.

Variables	Total (n=44)	Hospital care units		
		Adults (n=26)	Neonatal (n=15)	Pediatric (n=3)
<b>Sex</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Male	23 (52.3)	14 (53.8)	8 (53.3)	1 (33.3)
Female	21 (47.7)	12 (46.2)	7 (46.7)	2 (66.7)
<b>Risk factors/Clinical</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Use of broad-spectrum antibiotics	44 (100)	26 (100)	15(100)	3 (100)
Central venous access	42 (95.5)	24 (92.3)	15 (100)	3 (100)
Mechanical ventilation	28 (63.6)	13 (50)	14 (93.3)	1 (33.3)
Use of steroids	26 (59.1)	20 (76.9)	6 (40)	0
Use of total parenteral nutrition	22 (50)	5 (11.5)	15 (100)	2 (66.7)
Recent abdominal surgery	17 (38.6)	11 (42.3)	4 (26.7)	2 (66.7)
Thrombocytopenia	21 (47.7)	10 (38.5)	10 (66.7)	1 (33.3)
Recurrent fever	11 (25)	7 (26.9)	3 (20)	1 (33.3)
<b>Antifungal treatment</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Yes	29 (69)	13 (52)	15 (100)	1 (50)
No	13 (31)	12 (48)	0	1 (50)
Missing	n=2	n=1	n=0	n=1
<b>Duration of antifungal treatment</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
< 14 days	10 (34.5)	7 (53.8)	3 (20)	0
≥ 14 days	19 (65.5)	6 (46.2)	12 (80)	1 (100)
<b>Causative specie</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<i>Candida albicans</i>	25 (56.8)	16 (61.5)	9 (60)	0
<i>C. parapsilosis</i>	13 (29.5)	4 (15.4)	6 (40)	3 (100)

<i>Nakaseomyces glabratus</i>	1 (2.3)	1 (3.85)	0	0
<i>Meyerozyma guilliermondii</i>	1 (2.3)	1 (3.85)	0	0
<i>C. tropicalis</i>	1 (2.3)	1 (3.85)	0	0
<i>Pichia kudriavzevii</i>	1 (2.3)	1 (3.85)	0	0
<i>C. duobushaemulonii</i>	1 (2.3)	1 (3.85)	0	0
<i>C. non-albicans</i> (unidentified)	1 (2.3)	1 (3.85)	0	0
<b>Outcome</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Death	22 (52.4)	16 (64)	6 (40)	0
Clinical Improvement	20 (47.6)	9 (36)	9 (60)	2 (100)
Missing	n=2	n=1	n=0	n=1

**Table 2.** Impact of risk factors, treatment and causative specie on the outcome of 15 patients with candidemia in neonatal intensive care unit at the University Hospital Dr. Miguel Riet Corrêa Jr. (HU-FURG/EBSERH, Rio Grande, Brazil, RS) 2019-2023.

Variable	Death (n=6)	Clinical improvement (n=9)	p-value*
<b>Candida Specie</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	0.287
<i>Candida albicans</i> (n=9)	5 (55.5)	4 (44.5)	
<i>C. parapsilosis</i> (n=6)	1 (16.7)	5 (83.3)	
<b>Duration of antifungal treatment</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	0.024*
< 14 days (n=3)	3 (100)	0	
≥ 14 days (n=12)	3 (25)	9 (75)	
<b>Thrombocytopenia</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	0.469
Yes (n=10)	5 (50)	5 (50)	
No (n=5)	1 (20)	4 (80)	
<b>Gestational age</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	0.549
Extremely premature (< 28w) (n=8)	4 (50)	4 (50)	
Very premature (28 to < 32w) (n=3)	0	3 (100)	
Moderate to late premature (32 to < 37w) (n=3)	2 (66.6)	1 (33.4)	
Term (≥ 37w) (n=1)	0	1 (100)	
<b>Weight of birth</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	0.912
Extremely low weight (< 1,000g) (n=9)	4 (44.4)	5 (55.6)	
Very low weight (≥1,000 to < 1,500g) (n=3)	1 (33.3)	2 (66.7)	
Low weight (≥1,500 to < 2,500g) (n=3)	1 (33.3)	2 (66.7)	

(\*) Chi-square test. Statistical significance was defined when  $p < 0.05$ .

*In vitro* antifungal susceptibility assay was performed in 39 from the 44 *Candida* spp. isolates, showing 15.4% of resistance to at least one of the three antifungals. Values of minimum inhibitory concentration (MIC) and susceptibility pattern of the isolates are described in Table 3.

**Table 3.** Antifungal susceptibility test results of 39 isolates of *Candida* spp. from a five-year study conducted at a tertiary hospital from Southern Brazil.

Species / Antifungal agent	Fluconazole			Amphotericin B		Micafungin	
	MIC (µg/ml)	Resistance N (%)	S-DD N (%)	MIC (µg/ml)	Resistance N (%)	MIC (µg/ml)	Resistance N (%)
<i>C. albicans</i> (n=21)	1- >64	1 (5.0)	2 (9.52)	0.25- 1	0	0.03-1.0	0
<i>C. parapsilosis</i> (n=12)	1- >64	1 (8.3)	0	0.25- 1	0	0.03>8	1 (8.3)
<i>C. tropicalis</i> (n=2)	2- 8	0	0	0.25- 1	0	0.03>8	1 (50)
<i>Pichia kudriavzevii</i> (n=1)	>64	1 (100)	0	0.5	0	0.125	0
<i>M. guilliermondii</i> (n=1)	4	0	0	0.5	0	0.5	0
<i>Nakaseomyces glabratus</i> (n=1)	16	0	1 (100)	0.5	0	0.03	0
<i>C. duobushaemuloni</i> (n=1)	8	0	0	2	1 (100)	0.06	0

MIC: Minimum Inhibitory Concentration. S-DD: Susceptible-Dose Dependent

## DISCUSSION

Our study is pioneer in describing clinical-epidemiological data of candidemia in a tertiary hospital (HU-FURG/EBSERH) known as a reference center for 22 cities in a Southern most region of Brazil. The study reveals the impact of this infection, especially in critically ill patients. Although our general incidence was 2.2 cases per 1,000 hospitalizations, higher rates were described in our ICUs, representing up to 26 cases per 1,000 hospitalizations in the NICU and 13/1,000 patients in the adult ICU. These rates are much higher than the incidence reported globally which ranges from 0.33 to 6.51 cases per 1,000 hospitalizations.<sup>5,6,7,8</sup> All patients diagnosed with candidemia had well-known risk factors, commonly reported in the scientific literature,<sup>18,19,20</sup> highlighting the use of broad-spectrum antibiotics, mechanical ventilation, total parenteral nutrition (TPN), prematurity in neonates and central venous/umbilical catheters. In addition, our data reinforce that thrombocytopenia is an important prognostic marker for adults in ICUs, being related to outcome death ( $p=0.002$ ), as previously reported.<sup>19,20,21</sup>

Only 65% of our patients used antifungal treatment according to the guidelines recommendation,<sup>14,22,23,24</sup> at least 14 days after a negative blood culture, and the mortality rate ranged from 40% in neonatal ICU to up to 92% in adult ICU, reflecting the severity of the condition in these units, being similar to even higher than rates described in other Brazilian studies.<sup>5,29,30</sup> It's important to highlight that a correct antifungal therapy started within 24 hours

of the onset of shock reduces the mortality,<sup>31</sup> as well as receiving antifungal treatment for at least 14 days following the first negative blood culture.<sup>32</sup>

*C. albicans* was the most prevalent specie, followed by *C. parapsilosis* as the main non-*albicans* specie in agreement with global epidemiology,<sup>25</sup> *C. parapsilosis* is frequently implicated in HAI, and infect patients by healthcare professionals or medical devices, particularly in settings such as intensive care units and during invasive procedures. Its propensity to form biofilms on medical devices not only enhances its persistence but also contributes to resistance against antifungal treatments, posing challenges in therapeutic management and resulting in adverse patient outcomes.<sup>26,27</sup>

While the majority of isolates showed susceptibility, we also identified instances of resistance and dose-dependent susceptibility. A resistance rate of 15.4% (6/39) to at least one of the three antifungals tested (fluconazole, amphotericin B, micafungin) is slightly higher than other studies conducted in Brazil and mainly in developed countries<sup>21,33,36</sup>. The increasing trend of resistance among *Candida* species is concerning.<sup>2,25</sup> Furthermore, drug resistance is associated with overall mortality.<sup>34</sup>

In conclusion, this study highlights the severe impact of candidemia in ICU patients, with high mortality rates observed mechanical ventilation and thrombocytopenia were an important aspect of the outcome. Effective management strategies, including increased clinical suspicion of candidemia and adherence to antifungal treatment guidelines, are essential to reduce the burden of candidemia-related mortality. Therefore, effective prevention strategies must include rigorous education of healthcare staff on infection control protocols, proactive surveillance for early case detection, and prudent use of antifungal agents the risks of healthcare-associated candidemia and ultimately enhance patient care and safety.<sup>26,27,35</sup>

### **Acknowledgments**

The authors are grateful to *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior* (CAPES), to *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* (CNPq), to *Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul* (FAPERGS) and to *Clinical Laboratory* (HU-FURG/EBSERH).

## DECLARATIONS

### Funding

Not applicable.

### Conflict of Interest

All authors declare that they have no conflicts of interest pertaining to this work.

### Ethics Approval

This study was approved by the Research Ethics Committee of *Universidade Federal do Rio Grande* by number 53413821.8.0000.5324.

## REFERENCES

1. Falcone M, Tiseo G, Tascini C, Russo A, Sozio E, Raponi G, et al. Assessment of risk factors for candidemia in non-neutropenic patients hospitalized in Internal Medicine wards: A multicenter study. *Eur J Intern Med.* 2017 Jun; 41:33-8.
2. Colombo AL, Cortes JA, Zurita J, Guzmán-Blanco M, Alvarado Matute T, de Queiroz Telles F, et al. *Candida* and invasive mould diseases in non-neutropenic critically ill patients and patients with haematological cancer. *Lancet Infect Dis.* 2017 Nov;17(11): e344-e356.
3. Puig-Asensio M, Pemán J, Zaragoza R, Garnacho-Montero J, Martín-Mazuelos E, Cuenca-Estrella M, et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: A population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Apr;20(4): O245-54.
4. Barchiesi F, Orsetti E, Gesuita R, Skrami E, Manso E, Candidemia Study Group. Candidemia in the elderly: What does it change? *PLoS One.* 2017 May; 12(5):e0176576.
5. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Nouér SA, Arthington-Skaggs B, da Matta DA, Warnock D, Morgan J; Brazilian Network Candidemia Study. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol.* 2006 Aug; 44(8):2816-23.
6. Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, Tiraboschi IN, Cortes J, Zurita J, et al. Epidemiology of candidemia in Latin America: A laboratory-based survey. *PLoS One.* 2013 Mar 28; 8(3):e59373.
7. Chakrabarti A, Sood P, Rudramurthy SM, Chen S, Kaur H, Capoor M, et al. Incidence, characteristics and outcome of ICU-acquired candidemia in India. *Intensive Care Med.* 2015 Feb; 41(2):285-95.

8. Bassetti M, Giacobbe DR, Vena A, Trucchi C, Ansaldi F, Antonelli M, et al. Incidence and outcome of invasive candidiasis in intensive care units (icus) in Europe: Results of the eucandicu project. *Crit Care*. 2019 Jun 14; 23(1):237.
9. Giacomazzi J, Baethgen L, Carneiro L C, Millington M A, Denning D W, Colombo, A. L. (2015). The burden of serious human fungal infections in Brazil. *Mycoses*. 2015 Oct; 59(3):145–150.
10. Zuo XS, Liu Y, Hu K. Epidemiology and risk factors of candidemia due to *Candida parapsilosis* in an intensive care unit. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2021 Mar 24; 63:e20.
11. Rodrigues DK, Silva EM, Pavan C, Pranchevicius MCS, Costa SF. Antifungal susceptibility profile of *Candida* clinical isolates from 22 hospitals of São Paulo State, Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2021 Jun;54(9).
12. García-Salazar E, Acosta-Altamirano G, Betancourt-Cisneros P, Reyes-Montes MDR, Rosas-De-Paz E, Duarte-Escalante E, et al. Detection and Molecular Identification of Eight *Candida* Species in Clinical Samples by Simplex PCR. *Microorganisms*. 2022;10(Supl. 2): 374.
13. Pfaller MA, Diekema DJ, Turnidge JD, Castanheira M, Jones RN. Isavuconazole, micafungin, and 8 comparator antifungal agents susceptibility profiles for common and uncommon opportunistic fungi collected in 2013: Temporal analysis of antifungal drug resistance using CLSI species-specific clinical breakpoints and proposed epidemiological cutoff values. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2015 Apr; 82(4):303-13.
14. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 Feb 15;62(4):e1-e50.
15. Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K, Madec Y, Denoeud-Ndam L, Wolff M, et al. The risk and clinical outcome of candidemia depending on underlying malignancy. *Intensive Care Med*. 2017 May; 43(5):652-62.
16. Casalini G, Giacomelli A, Antinori S. The WHO fungal priority pathogens list: a crucial reappraisal to review the prioritisation. *Lancet Microbe*. 2024 April; 5(7): 717–24.
17. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard – second edition M27-A2. Wayne: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2002.
18. Poissy J, Damonti L, Bignon A, Khanna N, Von Dach E, Boggian K, et al. Risk factors for candidemia: A prospective matched case-control study. *Crit Care*. 2020 Mar 10;24(1):109.



19. Zhang W, Song X, Wu H, Zheng R. Epidemiology, risk factors and outcomes of *Candida albicans* vs. non-*albicans* candidaemia in adult patients in Northeast China. *Epidemiol Infect.* 2019 Jul;147:e277.
20. Rodrigues LS, Ramos LR, Amaral CC, Gomes FA, Silva RR, Rodrigues F, et al. Invasive candidiasis: Risk factor for mortality in a pediatric tertiary care hospital in south of Brazil. *Medicine (Baltimore).* 2019 Jun;98(23):e15933.
21. Medeiros MAP, Melo APV, Bento AdO, Souza LBFC, Neto FAB, Garcia JB-L, et al. Epidemiology and prognostic factors of nosocomial candidemia in Northeast Brazil: A six year retrospective study. *PLoS One.* 2019 Aug 14;14(8):e0221033.
22. Colombo AL, Guimarães T, Camargo LF, Richtmann R, Queiroz-Telles F, Salles MJ, et al. Brazilian guidelines for the management of candidiasis - a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. *Braz J Infect Dis.* 2013 May-Jun;17(3):283-312.
23. Antinori S, Milazzo L, Sollima S. Candidemia and invasive candidiasis in adults: A narrative review. *Eur J Intern Med.* 2016 May;34:21-8.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA nº 04 publicado em 14 de junho de 2021. Apresenta orientações para vigilância, identificação, prevenção e controle de infecções fúngicas invasivas em serviços de saúde no contexto da pandemia da COVID-19. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/notas-tecnicas-vigentes/nota-tecnica-04-2021-infecoes-fungicas-e-covid19.pdf/view>. Acesso em: 20 may. 2024.
25. Raindrop MC, Prakash A, Miltiades J, Sharma C, Chowdhury A. European candidaemia is characterised by notable differential epidemiology and susceptibility pattern: Results from the ECMM *Candida* III study. *J Infect.* 2023 Nov;87(5):428-437.
26. Asogan M, Kim HY, Kidd S, Alastruey-Izquierdo A, Govender NP, Dao A, et al. *Candida parapsilosis*: A systematic review to inform the World Health Organization fungal priority pathogens list. *Med Mycol.* 2024 Jun 27;62(6):myad131.
27. Pristov KE, Ghannoum MA. Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide. *Clin Microbiol Infect.* 2019 Jul;25(7):792-798.
28. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Nouér SA, Arthington-Skaggs B, da Matta DA, Warnock D, Morgan J; Brazilian Network Candidemia Study. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol.* 2006 Aug;44(8):2816-23.

29. Doi AM, Pignatari AC, Edmond MB, Marra AR, Camargo LF, Siqueira RA, da Mota VP, Colombo AL. Epidemiology and Microbiologic Characterization of Nosocomial Candidemia from a Brazilian National Surveillance Program. *PLoS One*. 2016 Jan 25;11(1):e0146909.
30. Braga PR, Cruz IL, Ortiz I, Barreiros G, Nouér SA, Nucci M. Secular trends of candidemia at a Brazilian tertiary care teaching hospital. *Braz J Infect Dis*. 2018 Jul-Aug;22(4):273-277. doi: 10.1016/j.bjid.2018.07.008. Epub 2018 Aug 16. PMID: 30118654; PMCID: PMC9427822.
31. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis*. 2012 Jun;54(12):1739-46.
32. Araujo JM, de Almeida Junior JN, Magri MMC, Costa SF, Guimarães T. Guideline Adherence and Outcomes of Patients with Candidemia in Brazil. *J Fungi (Basel)*. 2024 Apr 12;10(4):282.
33. Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, Stein B, Hollick R, Lockhart SR, Magill SS, Derado G, Park BJ, Chiller TM. Changes in incidence and antifungal drug resistance in candidemia: results from population-based laboratory surveillance in Atlanta and Baltimore, 2008-2011. *Clin Infect Dis*. 2012 Nov 15;55(10):1352-61.
34. Salmanton-García J, Cornely OA, Stemler J, Barac A, Steinmann J, Siváková A, Akalin EH, Arikan-Akdagli S, Loughlin L, Toscano C, Narayanan M, Rogers B, Willinger B, Akyol D, Roilides E, Lagrou K, Mikulska M, Denis B, Ponscarne D, Scharmann U, Azap A, Lockhart D, Bicanic T, Kron F, Erben N, Rautemaa-Richardson R, Goodman AL, Garcia-Vidal C, Lass-Flörl C, Gangneux JP, Taramasso L, Ruiz M, Schick Y, Van Wijngaerden E, Milacek C, Giacobbe DR, Logan C, Rooney E, Gori A, Akova M, Bassetti M, Hoenigl M, Koehler P. Attributable mortality of candidemia - Results from the ECMM Candida III multinational European Observational Cohort Study. *J Infect*. 2024 Sep;89(3):106229.
35. Gold JAW, Seagle EE, Nadle J, Barter DM, Czaja CA, Johnston H, Farley MM, Thomas S, Harrison LH, Fischer J, Pattee B, Mody RK, Phipps EC, Davis SS, Tesini BL, Zhang AY, Markus TM, Schaffner W, Lockhart SR, Vallabhaneni S, Jackson BR, Lyman M. Treatment Practices for Adults With Candidemia at 9 Active Surveillance Sites-United States, 2017-2018. *Clin Infect Dis*. 2021 Nov 2;73(9):1609-1616.
36. Marcos-Zambrano LJ, Escribano P, Sánchez C, Muñoz P, Bouza E, Guinea J. Antifungal resistance to fluconazole and echinocandins is not emerging in yeast isolates causing fungemia in a Spanish tertiary care center. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Aug;58(8):4565-72.

## 6 CONCLUSÕES

A partir dos 44 casos de candidemia diagnosticados no HU-FURG/EBSERH nos 5 anos do estudo, evidenciou-se que a população adulta acometida apresentava mediana de 46 anos de idade e sem predileção por gênero; enquanto que a infantil se caracterizou principalmente por neonatos na UTI, com mediana de idade de 46 dias. A taxa de mortalidade geral foi de 52,4%, porém com discrepância de acordo com a unidade hospitalar de internação, chegando a 92% em pacientes na UTI adulto. A espécie *C. albicans* foi o agente etiológico de cerca da metade dos casos; e entre as espécies não-*albicans*, destacou-se a *C. parapsilosis*.

A prevalência geral de candidemia correspondeu a 4,5% durante os 5 anos de estudo, variando de 0,74% a 7,1% no decorrer dos anos. A incidência geral de candidemia no HU-FURG/EBSERH foi de 2,2 casos a cada 1.000 hospitalizações. No entanto variou significativamente de acordo com a unidade de origem, sendo de 26/1.000 hospitalizações na UTI neonatal, 13/1.000 internações na UTI geral e 1 a cada 1.000 internações nas unidades de clínica pediátrica e clínica médica.

A maioria dos isolados tenha apresentado suscetibilidade, foram identificamos casos de resistência e suscetibilidade dependente da dose. A taxa de resistência em pelo menos um dos três antifúngicos testados (fluconazol, anfotericina B e micafungina) foi de 15,4% (6/39), superando os valores encontrados em outros estudos realizados no Brasil, especialmente em países desenvolvidos. As espécies *C. albicans* e *C. parapsilosis* apresentaram taxa de resistência ao fluconazol de 5% e 8,0%, respectivamente. Esses dados ressaltam a importância da vigilância contínua da resistência antifúngica para otimizar o tratamento da candidemia e a conduta clínica, especialmente em ambientes de cuidados intensivos.

Duas principais espécies causadoras de candidemia, *C. albicans* e *N. glabratus* (*C. glabrata*), foram detectadas em 18-22h mais precocemente quando frascos específicos para fungos (Myco) foram utilizados em comparação com o frasco inespecífico. Esses achados sugerem que a implementação do frasco específico para fungos na rotina diagnóstica por hemoculturas pode reduzir significativamente o tempo de detecção de espécies de *Candida* e contribuir para um melhor prognóstico de paciente neonatos.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo revelou a prevalência e incidência da candidemia no HU-FURG/EBSERH, apresentando dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. Foi apresentado o perfil de

resistência das espécies investigadas de *Candida* aos antifúngicos em pacientes do HU-FURG/EBSERH. Contribuiu para consolidar os métodos diagnósticos e/ou demonstrar o potencial de ganho com a implementação de métodos de maior precocidade no nosso meio. Este projeto pioneiro representa um avanço no entendimento do impacto local da candidemia, em um hospital onde esses dados clínico-epidemiológicos são ainda desconhecidos, com a possibilidade de propor políticas de prevenção, rastreamento e diagnóstico precoce do patógeno, permitir o desenvolvimento de diretrizes clínicas e terapêuticas que poderão modificar a evolução da doença e reduzir as taxas de mortalidade e os custos hospitalares de pacientes do HU-FURG/EBSERH.

## REFERÊNCIAS

- ADAM, K. M. et al. Trends of the Epidemiology of Candidemia in Switzerland: A 15-Year FUNGINOS Survey. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 8, n. 10, article ofab471, out. 2021.
- AHANGARKANI, F. et al. Candidemia due to *Candida guilliermondii* in an immunocompromised infant: a case report and review of literature. **Current Medical Mycology**, v. 5, n. 1, p. 32-36, mar. 2019.
- AHMED, A. et al. Risk prediction for invasive candidiasis. **Indian Journal of Critical Care Medicine**, v. 18, n. 10, p. 682-688, out. 2014.
- AHMED, A. et al., External Validation of Risk Prediction Scores for Invasive Candidiasis in a Medical/Surgical Intensive Care Unit: An Observational Study. **Indian Journal of Critical Care Medicine**, v. 21, n. 8, p. 514-520, ago. 2017.
- AGNELLI, C. et al. Prognostic factors of *Candida* spp. bloodstream infection in adults: A nine-year retrospective cohort study across tertiary hospitals in Brazil and Spain. **Lancet Regional Health Americas**, v. 6, p. 100117, nov. 2021.
- ALLERT, S. et al. *Candida albicans*-Induced Epithelial Damage Mediates Translocation through Intestinal Barriers. **mBio**, v. 9, n. 3, p. 1–20, jun. 2018.
- ANDES, D. R. et al. The epidemiology and outcomes of invasive *Candida* infections among organ transplant recipients in the United States: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). **Transplant Infectious Disease**, v. 18, n. 6, p. 921-931, dez. 2016.
- ANN CHAI, L. Y.; DENNING, D.; W., WARN, P. *Candida tropicalis* in human disease. **Critical Reviews in Microbiology**, v. 36, n. 4, p. 282–298, nov. 2010.
- ANTINORI, S. et al. Candidemia and invasive candidiasis in adults: A narrative review. **European Journal of Internal Medicine**, v. 34, p. 21–28, 2016.
- ARENDRUP, M. C. et al. European candidaemia is characterised by notable differential epidemiology and susceptibility pattern: Results from the ECMM *Candida* III study. **Journal of Infectology**, v. 87, n. 5, p. 428-437, nov. 2023.
- ARSENAUL, A. B.; BLISS, J. M. Neonatal Candidiasis: New Insights into an Old Problem at a Unique Host-Pathogen Interface. **Current Fungal Infection Reports**, v. 1, n. 9, p. 246–252, dez. 2015.
- ASADZADEH, M., et al. Molecular fingerprinting by multi-locus sequence typing identifies microevolution and nosocomial transmission of *Candida glabrata* in Kuwait. **Frontiers in Public Health**, v. 8, n. 11, p. 1242622, set. 2023.

ASLAM, S.; ROTSTEIN, C., *Candida* infections in solid organ transplantation: guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. **Clinical Transplantation**, v. 33, n. 9, p. e13623, set. 2019.

ATIENCIA-CARRERA, M. B. et al. Prevalence of biofilms in *Candida* spp. bloodstream infections: A meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 17, n. 2, p. e0263522, fev. 2022.

BAILLY, S. et al. Impact of antifungal prescription on relative distribution and susceptibility of *Candida* spp. - trends over 10 years. **Journal of Infectology**, v. 72, n. 1, p. 103–11, jan. 2016.

BARCHIESI, F. et al. Candidemia in the elderly: What does it change? **PLoS One**, v. 12, n. 5, p. e0176576, maio 2017.

BASMACIYAN, L. et al. *Candida albicans* Interactions With The Host: Crossing The Intestinal Epithelial Barrier. **Tissue Barriers**, v. 7, n. 2, p. 1612661, abr. 2019.

BASSETTI, M. et al. Incidence and outcome of invasive candidiasis in intensive care units (icus) in Europe: Results of the eucandicu project. **Critical Care**, v. 23, n. 1, 14 jun. 2019.

BATTISTOLO, J. et al. Increasing morbidity and mortality of candidemia over one decade in a Swiss university hospital. **Mycoses**, v. 64, n. 12, p. 1512–1520, abr. 2021.

BENNETT, J. E.; IZUMIKAWA, K.; MARR, K. A. Mechanism of increased fluconazole resistance in *Candida glabrata* during prophylaxis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 48, n. 5, p. 1773-1777, maio 2004.

BHATTACHARYA, S.; SAE-TIA, S.; FRIES, B. C. Candidiasis and Mechanisms of Antifungal Resistance. **Antibiotics**, v. 9, n. 6, p. 312, jun. 2020.

BIDAUD, A. L.; CHOWDHARY, A.; DANNAOUI, E. *Candida auris*: An emerging drug resistant yeast – A mini-review. **Journal of Mycology Medical**, v. 28, n. 3, p. 568–573, set. 2018.

BORG, M.; RUCHEL, R. Demonstration of fungal proteinase during phagocytosis of *Candida albicans* and *Candida tropicalis*. **Journal of Medical and Veterinary Mycology**, v. 28, p. 3-14, abr. 1990.

BORST, A. et al. Rapid acquisition of stable azole resistance by *Candida glabrata* isolates obtained before the clinical introduction of fluconazole. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, D.C., v. 49, n. 2, p. 783-787, 2005.

BOSE, P. et al. Isavuconazole as primary antifungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome: an open-label, prospective, phase 2 study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 18, n. 72, 1755–1763, maio 2021.

BOURASSA-BLANCHETTE, S. et al. Incidence, susceptibility and outcomes of candidemia in adults living in Calgary, Alberta, Canada (2010–2018). **BMC Infectious Diseases**, v. 23, n. 1, dez. 2023.

BRAGA, P. R. et al. Secular trends of candidemia at a Brazilian tertiary care teaching hospital. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 22, n. 4, p. 273-277, jul.-ago. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2022**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Nota Técnica CGTM/DATHI/SVSA/MS nº 07 publicado em 26 de maio 2020 modificado em 11 de março 2024. **Apresenta informações sobre a disponibilização de anidulafungina 100 mg para o tratamento de candidíase invasiva que foram incorporados no Sistema Único de Saúde (SUS)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: <<https://www.saude.sc.gov.br/index.php/documentos/informacoes-gerais/assistencia-farmacologica/micoses-sistemicas/22586-nota-tecnica-n-7-2024-cgtm-dathi-svsa-ms/file>> Acesso em: 16 abr. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA nº 04 publicado em 14 de junho de 2021. **Apresenta orientações para vigilância, identificação, prevenção e controle de infecções fúngicas invasivas em serviços de saúde no contexto da pandemia da COVID-19**. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/notas-tecnicas-vigentes/nota-tecnica-04-2021-infecoes-fungicas-e-covid19.pdf/view>> Acesso em: 20 abr. 2024.

BUCHAN, B. W.; LEDEBOER, N. A. Advances in Identification of Clinical Yeast Isolates by Use of Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 51, n. 5, p. 1359–1366, maio 2013.

BUTTA, H. et al. Time to Detection of Yeast Isolates in Pediatric and Adult Patients with Fungemia and its Relevance to Clinical Profile and Outcome. **Indian Journal of Critical Care Medicine**, v. 23, n. 1, p. 27-30, jan. 2019.

CANTEY, J. B; MILSTONE, A. M. Bloodstream infections: epidemiology and resistance. **Clinics in Perinatology**, v. 42, n. 1, p. 1-16, dez. 2015.

CASTRO, M. C. et al, Distribuição, fatores de risco e suscetibilidade antifúngica de espécies *Candida* isoladas da corrente sanguínea de pacientes críticos. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 7, p e54710716731, jan. 2021.

CAVALCANTI, Y. W. et al. Virulence and pathogenicity of *Candida albicans* is enhanced in biofilms containing oral bacteria. **Biofouling**, v. 31, n. 1, p. 27–38, jan. 2015.

CAVALHEIRO, M.; TEIXEIRA, M. C. *Candida* Biofilms: Threats, challenges, and promising strategies. **Frontiers in Medicine**, v. 5, n. 13, p. 1–15, fev. 2018.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Information for CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC). **Laboratorians and Health Professionals**. Atlanta: CDC, 2023. Disponível em:

<<https://www.cdc.gov/fungal/Candida-auris/health-professionals.html>>. Acesso em: 15 nov. 2023.

CHAKRABARTI, A. et al., Incidence, characteristics and outcome of ICU-acquired candidemia in India. **Intensive Care Medicine**, v. 41, n. 2, p. 285–95, fev. 2015.

CHARLET, R. et al. Remodeling of the *Candida glabrata* cell wall in the gastrointestinal tract affects the gut microbiota and the immune response. **Intensive Care Medicine**, v. 8, n. 1, p. 3316, 20 fev. 2018.

CHARLIER, C. et al. Fluconazole for the management of invasive candidiasis: where do we stand after 15 years? **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 57, n. 3, p. 384–410 mar. 2006.

CHEN, J. et al. Is the superbug fungus really so scary? A systematic review and meta-analysis of global epidemiology and mortality of *Candida auris*. **BMC Infectious Diseases**, v. 20, n. 1, p. 827, dez. 2020.

CHOWDHARY, A.; VOSS, A.; MEIS, J. F. Multidrug-resistant *Candida auris*: “new kid on the block” in hospital-associated infections? **The Journal of Hospital Infection**, v. 94, n. 3, p. 209–212, nov. 2016.

CLANCY, C. J.; NGUYEN, M. H. Finding the “missing 50%” of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. **Clinical Infectious Diseases**, v. 56, n. 9, p. 1284–92, maio 2013.

CLEVELAND, A. A. et al. Declining incidence of candidemia and the shifting epidemiology of *Candida* resistance in two US metropolitan areas, 2008-2013: results from population-based surveillance. **PLoS One**, v. 30, n. 10, p. e0120452, mar. 2015.

COLOMBO, A. L. et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 44, n. 8, p. 2816–23, ago. 2006.

NUCCI, M.; COLOMBO, A. L. Candidemia due to *Candida tropicalis*: clinical, epidemiologic, and microbiologic characteristics of 188 episodes occurring in tertiary care hospitals. **Diagnostic Microbiology Infectious Disease**. v. 58, n. 1, p. 77-82, maio 2007.

COLOMBO, A. L. et al. Brazilian guidelines for the management of candidiasis - a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 17, n. 3, p. 283–312, maio 2013.

COLOMBO, A. L. et al. Prognostic factors and historical trends in the epidemiology of candidemia in critically ill patients: an analysis of five multicenter studies sequentially conducted over a 9-year period. **Intensive Care Medicine**, v. 40, n. 10, p. 1489-1498, out. 2014.



COLOMBO, A. L. et al. *Candida* and invasive mould diseases in non-neutropenic critically ill patients and patients with haematological cancer. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 11, p. e344–e356, nov. 2017.

CONITEC, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. **Introdução da anidulafungina para tratamento de pacientes com candidemia e outras formas de candidíase invasiva** [Portaria SCTIE/MS nº 55/2022; Relatório de Recomendação nº 743], Brasília, DF: CONITEC, 2022.

CORNELY, O. A., et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. **New England Journal of Medicine**, v. 25, n. 356, p. 348–59, jan. 2007.

CORNELY, O. A. et al. ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 18, Suppl 7, p. 19–37, dez. 2012.

CORZO-LEON, D. E. et al. Surveillance of *Candida* spp. bloodstream infections: Epidemiological trends and risk factors of death in two Mexican tertiary care hospitals. **PLoS ONE**, v. 15, n. 9, p. e97325, maio 2015.

COSTERTON, J.W. Cystic fibrosis pathogenesis and the role of biofilms in persistent infection. **Trends in Microbiology**, v. 29 n. 2, p. 50-2, fev. 2001.

DA MATTA, D.; SOUZA, A.; COLOMBO, A. Revisiting Species Distribution and Antifungal Susceptibility of *Candida* Bloodstream Isolates from Latin American Medical Centers. **Journal of Fungi**, v. 3, n. 2, p. 24, maio 2017.

DALLA LANA, D. F. et al. Candidaemia Mortality Has not Changed Over the Last 2 Decades in Brazil. **Mycopathology**, v. 185, n. 4, p. 685-690, ago. 2020.

DE ALMEIDA, J. N. et al. Emergence of *Candida auris* in Brazil in a COVID-19 intensive care unit. **Journal of Fungi**, v. 7, n. 3, mar. 2021.

DE OLIVEIRA, C. S. et al. Clinical and epidemiological aspects of Candidemia in eight medical centers in the state of Paraná, Brazil: Paraná Candidemia Network. **The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, v. 25, n. 1, p. 101041, jan. 2021.

DELALOYE, J.; CALANDRA, T. Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. **Virulence**, v. 5, n. 1, p. 161–169, jan. 2014.

DIGNANI, M. C.; SOLOMKIN, J. S.; ANAISSIE, E. *Candida*. In: Anaissie E, McGinnis MR, Pfaller MA. 1. ed. Churchill Livingstone, Filadélfia: **Medical Mycology**, p. 195–239, 2003.

DOI, A. M. et al. Epidemiology and Microbiologic Characterization of Nosocomial Candidemia from a Brazilian National Surveillance Program. **PLoS One**, v. 11, n. 1, p. e0146909, jan. 2016.

D'ORDINE, R. L. et al. Performance characteristics of Fungitell STAT™, a rapid (1→3)- $\beta$ -D-glucan single patient sample in vitro diagnostic assay. **Medical Mycology**, v. 4, n. 59, p. 41-49, jan. 2021.

DOUGLASS, A. P. et al. Population genomics shows no distinction between pathogenic *Candida krusei* and environmental *Pichia kudriavzevii*: one species, four names. **PLoS Pathogens**, v.19, n. 14, p. e1007138, jul. 2018.

DU, H. et al. *Candida auris*: Epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence. **PLOS Pathogens**, v. 16, n. 10, p. e1008921, out. 2020.

DURAN-VALLE, M. T. et al. Identification of Clinical Yeasts by Vitek MS System Compared with API ID 32 C. **Medical Mycology**, v. 52, n. 4, p. 342–349, maio 2014.

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL (ECDC). **Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals**. Stockholm: ECDC, 2013. Disponível em: <<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/point-prevalence-survey-healthcare-associated-infections-and-antimicrobial-use-0>>. Acesso em: 19 jun. 2024.

EGGIMANN, P. et al. Preventing invasive *Candida* infections. Where could we do better? **Journal of Hospital Infection**, v. 89, n. 4, p. 302–308, abr. 2015.

FAGAN, R. P. et al. Incidence trends in pathogen-specific central line-associated bloodstream infections in US intensive care units, 1990-2010. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 34, n. 9, p. 893–9, set. 2013.

FALAGAS, M. E.; ROUSSOS, N.; VARDAKAS, K. Z. International Journal of Infectious Diseases Relative frequency of *albicans* and the various non-*albicans* *Candida* spp among candidemia isolates from inpatients in various parts of the world : a systematic review. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 14, n. 11, p. e954–e966, nov. 2010.

FALCONE, M et al., Assessment of risk factors for candidemia in non-neutropenic patients hospitalized in Internal Medicine wards: A multicenter study. **European Journal of Internal Medicine**, v. 41, p. 33-38, jun. 2017.

FANG, W. et al. Diagnosis of invasive fungal infections: challenges and recent developments. **Journal of Biomedical Science**, v. 19, n. 30, p. 42, jun. 2023.

FIDEL, P.; VÁZQUEZ, J.; SOBEL, J. *Candida glabrata*: review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to *C. albicans*. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 12, n. 1, p. 80-96, jan. 1999.

FIDLER, G. et al. Validation of a simplex PCR assay enabling reliable identification of clinically relevant *Candida* species. **BMC Infectious Diseases**, v. 18, n. 1, p. 393, ago. 2018.

FRANCISCO, E. C. et al. Emergence of cryptic species and clades of *Meyerozyma guilliermondii* species complex exhibiting limited in vitro susceptibility to antifungals in patients with candidemia. **Microbiology Spectrum**, v. 11, n. 5, p. e0511522, set. 2023.

FUCHS, S. et al. Diagnostic Performance of a Novel Multiplex PCR Assay for Candidemia among ICU Patients. **Journal of Fungi (Basel)**, v. 17, n. 5, p. 86, set. 2019.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira. Portal de Boas Práticas em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente. Postagens: Principais Questões sobre Infecção Fúngica no Recém-nascido. Rio de Janeiro: Fiocruz, 08 dez. 2020. Disponível em: <<https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-recem-nascido/principais-questoes-sobre-infeccao-fungica-no-recem-nascido/>>. Acesso em: 15 nov. 2023.

GALIANA, A. et al. Evaluation of the Sepsis Flow Chip assay for the diagnosis of blood infections. **PLoS One**, v. 18, n. 12, p. e0177627, maio 2017.

GARCIA-EFFRON, G. et al. A naturally occurring proline-to-alanine amino acid change in Fks1p in *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis*, and *Candida metapsilosis* accounts for reduced echinocandin susceptibility. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 52, n. 7, p. 2305-12, jul. 2008.

GAREY, K. W. et al. Time to Initiation of Fluconazole Therapy Impacts Mortality in Patients with Candidemia: A Multi-Institutional Study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 43, n. 1, p. 25–31, jul. 2006.

GIOLO, M. P.; INEZ, T.; SVIDZINSKI, E. Fisiopatogenia, epidemiologia e diagnóstico laboratorial da candidemia. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 46, n. 3, p. 225–234, jun. 2010.

GIRMENIA, C. et al. *Candida guilliermondii* fungemia in patients with hematologic malignancies. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 44, n. 7, p. 2458–2464, jul. 2006.

HADRICH, I.; AYADI, A. Epidemiology of antifungal susceptibility: Review of literature. **Journal of Medical Mycology**, v. 28, n. 3, p. 574-584, set. 2018.

HALPERN, A. B. et al. Primary antifungal prophylaxis during curative-intent therapy for acute myeloid leukemia. **Blood**, v. 24, n. 126, p. 2790-7, dez. 2015.

HAMMOUD, M. S. et al. Candidemia persistente em unidades de cuidados neonatais: fatores de risco e significância clínica. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 17, n. 8, p. e624-e628, ago. 2013.

HERMSEN, E. D. et al. Validation and comparison of clinical prediction rules for invasive candidiasis in intensive care unit patients: a matched case-control study. **Critical Care**, v.15, n. 4, p. R198, ago. 2011.

HIRAYAMA, T. et al. Clinical and Microbiological Characteristics of *Candida guilliermondii* and *Candida fermentati*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 25, n. 62, p. e02528-17, maio 2018.

HOENIGL, M. et al. ECMM *Candida* III Study Group. Adesão às diretrizes e sobrevivência de pacientes com candidemia na Europa: resultados do estudo observacional multinacional europeu ECMM *Candida* III. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 23, n. 6, p. 751-761, jun. 2023.

HOLLAND, L. M. et al. Comparative Phenotypic Analysis of the Major Fungal Pathogens *Candida parapsilosis* and *Candida albicans*. **PLoS Pathogens**, v. 10, n. 9, p. e1004365, set. 2014.

HUSAIN, S.; CAMARGO, J.F. Invasive *Aspergillosis* in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. **Clinical Transplantation**, v. 33, n. 9, p. e13544, set. 2019.

HUSSAIN, K. et al. Biosensors and Diagnostics for Fungal Detection. **Journal of Fungi** (Basel), v. 8, n. 6, p. 349, dez. 2020.

INGRAM, E. et al. Fatores de risco e letalidade associados à candidemia neonatal em uma unidade de neonatologia [Risk factors and lethality associated with neonatal candidemia in a neonatal unit]. **Revista Chilena de Pediatría**, v. 90, n. 2, p. 186-193, abr. 2019.

JAMIU, A. T. et al. Update on *Candida krusei*, a potential multidrug-resistant pathogen. **Medical Mycology**, v. 59, n. 1, p. 14–30, jan. 2021.

JEKARL, D. W. et al. Comparison of the Bactec Fx Plus, Mycosis IC/F, Mycosis/F Lytic Blood Culture Media and the BacT/Alert 3D FA Media for Detection of *Candida* species in Seeded Blood Culture Specimens Containing Therapeutic Peak Levels of Fluconazole. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 26, n. 6, p. 412–419, nov. 2012.

JUNG, D. S. et al. Uncommon *Candida* Species Fungemia among Cancer Patients, Houston, Texas, USA. **Emerging Infectious Diseases**, v. 21, n. 11, p. 1942–50, nov. 2015.

KEIGHLEY, C. et al. Candidaemia and a risk predictive model for overall mortality: A prospective multicentre study. **BMC Infectious Diseases**, v. 19, n. 1, maio 2019.

KHILLAN, V. et al. A rare case of breakthrough fungal pericarditis due to fluconazole resistant *Candida auris* in a patient with chronic liver disease. **Journal of Medical Microbiology Case Reports**, v. 3, n. 1, p. e003707, set. 2014.

KIDD, S. E.; ABDOLRASOULI, A.; HAGEN, F. Fungal Nomenclature: Managing Change is the Name of the Game. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 7, n. 10, p. ofac559, jan. 2023.

KIM, H. J.; BREHM-STECHER, B.F. Design and evaluation of peptide nucleic acid probes for specific identification of *Candida albicans*. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 53, p. 511–521, fev. 2015.

KIM, J.Y. Human fungal pathogens: Why should we learn? **Journal of Microbiology**, v. 54, n. 3, p. 145–148, mar. 2016.

KOEHLER, P. et al. Morbidity and mortality of Candidaemia in Europe: an epidemiologic meta-analysis. **Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 25, n. 10, p. 1200–1212, out. 2019.

KOFTERIDIS, D. P. et al. Factors Influencing Non-*albicans* Candidemia: A Case–Case–Control Study. **Mycopathology**, v. 182, n. 7–8, p. 665–672, ago. 2017.

KÖNIG, A.; HUBE, B; KASPER, L. The Dual Function of the Fungal Toxin Candidalysin during *Candida albicans*-Macrophage Interaction and Virulence. **Toxins (Basel)**, v. 12, n. 8, p. 469, jul. 2020.

KUDRYAVTSEV V. I. **The Systematic of Yeast. Berlin: Akademie Verlag. 1960.**

KULLBERG, B. J.; ARENDRUP, M. C. Invasive Candidiasis. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 15, p. 1445–1456, out. 2015.

KULLBERG, B. J. et al., Efficacy of anidulafungin in 539 patients with invasive candidiasis: a patient-level pooled analysis of six clinical trials. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, Oxford, v. 72, n. 8, p. 2368-2377, ago. 2017.

KUMARI, A. et al. Role of biofilm morphology, matrix content and surface hydrophobicity in the biofilm-forming capacity of various *Candida* species. **Journal of Medical Microbiology**, v. 67, n. 6, p. 889-892, jun. 2018.

KURTZMAN, C. P.; SMILEY, M. J.; JOHNSON, C. J. Emendation of the genus *Issatchenkia Kudriavzev* and comparison of species by deoxyribonucleic acid reassociation, mating reaction, and ascospore ultrastructure. **International Journal of Systematic Bacteriology**, v. 30, p. 503–513, 1980.

KUSE, E. R. et al., Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. **Lancet**, v. 369, n. 9572, p. 1519-1527, maio 2007.

LAMOTH, F. et al. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. **Journal of Antimicrobial and Chemotherapy**, v. 73, supl. 1, p. i4-i13, jan. 2018.

LANIADO-LABORÍN, R.; CABRALES-VARGAS, M. N. Amphotericin B: side effects and toxicity. **Revista Iberoamericana of Micología**, v. 26, n. 4, p. 223–7, dez. 2009.

LAROCHE, L.; MERCIER, V.; SASSO M. BD BACTECT™ Mycosis IC/F culture vials for fungemia diagnosis and follow-up: a retrospective study from 2013 to 2020.

**Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 105, supl. 2, p. 115863, fev. 2023.

LARONE, D. H. Medically important fungi: a guide to identification. 4. ed. Washington, DC: ASM Press, 2002.

LEÓN, C. et al. A bedside scoring system ("*Candida* score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. **Critical Care Medicine**, v. 34, n. 3, p. 730-7, mar. 2006.

LEPAK, A. J.; ANDES, D. R. Fungal sepsis: optimizing antifungal therapy in the critical care setting. **Critical Care Clinics**, Philadelphia, PA, v. 27, n. 1, p. 123-147, jan. 2011.

LEPAK, A. J.; ANDES, D. R. Antifungal Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 10, n. 5, p. a01965, maio 2015.

LIMA, R. et al. The emerging threat antifungal-resistant *Candida tropicalis* in humans, animals, and environment. **Frontiers in Fungal Biology**, v. 3, p. 957021, ago. 2022.

LIMPER, A. H. et al. Fungal infections in HIV/AIDS. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 11, p. e334–e343, nov. 2017.

LOCKHART, S. R. et al. Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by Whole-Genome Sequencing and epidemiological analyses. **Clinical Infectious Diseases**, v. 64, n. 2, p. 134–40, jan. 2017.

LOHSE, M. B. et al. Development and regulation of single- and multi-species *Candida albicans* biofilms. **Nature Reviews Microbiology**, v. 16, n. 1, p. 19–31, jan. 2018.

LONA-REYES, J. C. et al. Incidence and factors associated with invasive candidiasis in a neonatal intensive care unit in Mexico. **Anales de Pediatría (English Edition)**, v. 97, n. 2, p. 79-86, ago. 2022.

LOPES, J. P.; LIONAKIS, M. S. Pathogenesis and virulence of *Candida albicans*. **Virulence**, v. 13, n. 1, p. 89–121, dez. 2022.

LOPEZ MORAL, L. et al. Integrantes de la Red de Micología de la Ciudad de Buenos Aires. Fungemia in hospitals of the city of Buenos Aires, Argentina. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 29, n. 3, p. 144–149, jul. 2012.

LORENZO-VILLEGAS, D. L. et al. Innovative Biosensing Approaches for Swift Identification of *Candida* Species, Intrusive Pathogenic Organisms. **Life (Basel)**. v. 22, n. 13, p. 2099, out. 2023.

LORTHOLARY, O. et al. The risk and clinical outcome of candidemia depending on underlying malignancy. **Intensive Care Medicine**, v. 43, n. 5, p. 652–662, maio 2017.

MAERTENS, J.A. et al., 2018. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult hematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukemia. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 73, n. 12, p. 3221–3230, dez. 2018.

MAGILL, S. et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 370, n. 13, p. 1198-1208, mar. 2014.

- MAGILL, S. S. et al. Changes in Prevalence of Health Care Associated Infections in U.S. Hospitals. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 18, p. 1732–1744, Nov. 2018.
- MARCOS-ZAMBRANO, L. J. et al. *Candida guilliermondii* Complex Is Characterized by High Antifungal Resistance but Low Mortality in 22 Cases of Candidemia. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 27, n. 61, p. e00099-17, jun. 2017.
- MARTIN-LOECHES, I. et al. ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients. **Intensive Care Medicine**, v. 45, n. 6, p. 789-805, jun. 2019.
- MCCARTY, T. P.; PAPPAS, P. G. Invasive candidiasis. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 30, n. 1, p. 103-124, mar. 2016.
- MCGINNIS, M. R. Laboratory handbook of medical mycology. New York, NY: **Academic Press Inc.**, 1980.
- MCGINNIS, M. R. et al. Taxonomic and Nomenclatural Evaluation of the Genera *Candida* and *Torulopsis*. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 20, n. 4, p. 813–814, out. 1984.
- MEDEIROS, M. A. P. D. et al. Epidemiology and prognostic factors of nosocomial candidemia in Northeast Brazil: A six-year retrospective study. **PLOS ONE**, v. 14, n. 8, p. e0221033, ago. 2019.
- MONDAY, L. M.; ACOSTA, T. P.; ALANGADEN, G. T2*Candida* for the diagnosis and management of invasive *Candida* infections. **Journal of Fungi**. MDPI AG, v. 7, n. 3, p. 115863, mar. 2021.
- MONFREDINI, P. M. et al. Clinical impact of *Candida* spp. biofilm production in a cohort of patients with candidemia. **Medical Mycology**, v. 56, n. 7, p. 803–808, out. 2018.
- MORALES-LÓPEZ, S. E. et al. Invasive Infections with Multidrug-Resistant Yeast. **Emerging Infectious Diseases**, v. 23, n. 1, p. 2016–2018, maio 2017.
- MORGAN, J. et al. Excess mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: a casecontrol study using data from population-based candidemia surveillance. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 26, n. 6, p. 540–547, jun. 2005.
- MORIO, F. et al. Molecular basis of antifungal drug resistance in yeasts. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 50, n. 5, p. 599-606, Nov. 2017.
- NEJI, S. et al. Molecular study of the *Candida parapsilosis* complex in Sfax, Tunisia. **Medical Mycology**, v. 55, n. 2, p. 137–144, fev. 2017.
- NIVOIX, Y. The enzymatic basis of drug-drug interactions with systemic triazole antifungals. **Clinical Pharmacokinetic**, v. 47, n. 12, p. 779-792, 2008.
- NUCCI, M. et al. Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. **PLoS One**, v. 8, n. 3, article e59373, 2013.

NUCCI, M. et al. Tempo de remoção de cateter na candidíase e mortalidade. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 22, n. 6, p. 455-461, nov./dez. 2018.

OLIVA, A. et al. Invasive *Candida* infection: epidemiology, clinical and therapeutic aspects of an evolving disease and the role of rezafungin. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 21, n. 9, p. 957-975, jul./de. 2023.

OSTROSKY-ZEICHNER, L. et al. Improvement of a clinical prediction rule for clinical trials on prophylaxis for invasive candidiasis in the intensive care unit. **Mycoses**, v. 54, n. 1, p. 46-51, jan. 2011.

OZ, Y. et al. Does concomitant bacteraemia hide the fungi in blood cultures? An in vitro study. **Journal of Medical Microbiology**, v. 69, n. 7, p. 944–948, jul. 2020.

PANNANUSORN, S.; FERNANDEZ, V.; RÖMLING, U. Prevalence of biofilm formation in clinical isolates of *Candida* species causing bloodstream infection. **Mycoses**, v. 56, n. 3, p. 264-72, maio 2013.

PAPADIMITRIOU-OLIVGERIS, M. et al. Key Role of Early Source Control in Candidemic Patients With Sepsis or Septic Shock. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 9, n. 8, p. ofac383, jul. 2022.

PAPPAS, P. G. et al. Micafungin versus Caspofungin for Treatment of Candidemia and Other Forms of Invasive Candidiasis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 45, n. 7, p. 883-893, out. 2007.

PAPPAS, P. G. et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 48, n. 5, p. 503–35, mar. 2009.

PAPPAS, P. G. et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 62, n. 4, p. e1–e50, fev. 2016.

PAPPAS, P. G. et al. Invasive candidiasis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 11, n. 4, maio 2018.

PASQUALOTTO, A. et al. Candidaemia and cancer: patients are not all the same. **BMC Infectious Diseases**, v. 6, p. 50, mar. 2006.

PERON, I. H. et al. Resistance surveillance in *Candida albicans*: A five-year antifungal susceptibility evaluation in a Brazilian University Hospital. **PLoS ONE**, v. 11, n. 7, jul. 2016.

PFALLER, M. A.; DIEKEMA, D. J. Epidemiology of Invasive Candidiasis: a Persistent Public Health Problem. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 20, n. 1, p. 133–163, jan. 2007.

PFALLER, M. A. et al. Variation in *Candida* spp. distribution and antifungal resistance rates among bloodstream infection isolates by patient age: report from the SENTRY



Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009). **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 68, n. 3, p. 278-283, Nov. 2010.

PFALLER, M. A. et al, *Candida* bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in intensive care unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY antimicrobial surveillance program (2008–2009). **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 38, n. 2, p. 65–69, jul. 2011.

PFALLER, M. A. et al. Wild-type MIC distributions and epidemiological cutoff values for amphotericin B, flucytosine, and itraconazole and *Candida* spp. as determined by CLSI broth microdilution. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 50, n. 6, p. 2040-6, jun. 2012.

PFALLER, M. A. et al. Isavuconazole, micafungin, and 8 comparator antifungal agents susceptibility profiles for common and uncommon opportunistic fungi collected in 2013: temporal analysis of antifungal drug resistance using CLSI species-specific clinical breakpoints and proposed epidemiological cutoff values. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 82, n. 4, p. 303-313, 2015.

PFALLER, M. A. et al. Twenty Years of the SENTRY Antifungal Surveillance Program: Results for *Candida* Species From 1997–2016. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 6, n. Suppl. 1, p. S79–S94, mar. 2019.

PINHATI, H. M. S. et al. Outbreak of candidemia caused by fluconazole resistant *Candida parapsilosis* strains in an intensive care unit. **BMC infectious diseases**, v. 16, n. 1, p. 433, ago. 2016.

PITTET, D. et al. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. **Annals of Surgery**, v. 220, n. 6, p. 751-8, dez. 1994.

POHLMAN, J. K. et al. Controlled clinical comparison of Isolator and BACTEC 9240 Aerobic/F resin bottle for detection of bloodstream infections. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 33, n. 10, p. 2525–9, out. 1995.

POISSY, J. et al. Risk factors for candidemia: A prospective matched case-control study. **Critical Care**, v. 24, n. 1, mar. 2020.

PREECE, G. et al. Epidemiology, management and outcome of candidaemia in patients with diabetes. **Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh**, v. 52, n. 4, p. 292-297, dez. 2022.

PUIG-ASENSIO, M. et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 20, n. 4, p. O245–54, abr. 2014.

QUEIROZ-TELLES, F. et al. Neglected endemic mycoses. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 11, p. e367–e377, Nov. 2017.

RAJA, N. S. Epidemiology, risk factors, treatment and outcome of *Candida* bloodstream infections because of *Candida albicans* and *Candida non-albicans* in two district general hospitals in the United Kingdom. **International Journal of Clinical Practice**, v. 75, n. 1, p. e13655, jan. 2021.

RAMAGE, G.; MARTINEZ, J.; LOPEZ-RIBOT, J. *Candida* biofilms on implanted recipient: guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. **Clinical Transplantation**, v. 6, n. 7, p. 979-86, Nov. 2006.

REBOLI, A. C. et al. Anidulafungin study group. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. **New England Journal of Medicine**, v. 356, n. 24, p. 2472-2482, jun. 2007.

RICOTTA, E. E. et al. Invasive candidiasis species distribution and trends, United States, 2009-2017. **Journal of Infectious Diseases**, v. 223, n. 7, p. 1295-1302, abr. 2021.

RIERA, M. et al. New regulators of biofilm development in *Candida glabrata*. **Research in Microbiology**, v. 163, n. 4, p. 297-307, maio 2012.

RODRIGUES, L. S. et al. Invasive candidiasis: Risk factor for mortality in a pediatric tertiary care hospital in south of Brazil. **Medicine (Baltimore)**, v. 98, n. 23, p. e15933, jun. 2019.

RODRIGUES, D. K. B. et al. Antifungal susceptibility profile of *Candida* clinical isolates from 22 hospitals of São Paulo State, Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 54, n. 9, jun. 2021.

RODRIGUEZ, D. et al. Candidemia in neonatal intensive care units: Barcelona, Spain. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 25, n. 3, p. 224-229, mar. 2006.

ROMO, J. A.; KUMAMOTO, C. A. On commensalism of *Candida*. **Journal of Fungi (Basel)**, v. 6, n. 1, p. 16, jan. 2020.

ROSENBERG, A. et al. Antifungal tolerance is a subpopulation effect distinct from resistance and is associated with persistent candidemia. **Nature Communications**, v. 9, n. 1, artigo 2470, jun. 2018.

SALVATORI, O. et al. Innate immunity and saliva in *Candida albicans* mediated oral diseases. **Journal of Deztal Research**, v. 95, n. 4, p. 365-371, abr. 2016.

SAMARANAYAKE. Y. H.; SAMARANAYAKE, L. P. *Candida krusei*: biology, epidemiology, pathogenicity and clinical manifestations of an emerging pathogen. **J Medical Microbiology**, v. 41, n. 5, p. 295-310, Nov. 1994.

SAMARANAYAKE, L. P. et al. Fungal infections associated with HIV infection. **Oral Disease**, v. 8, Suppl. 2, p. 151-60, jul. 2002.

SANTOS, S. B. D. et al. Presence of *Candida* spp. and candidiasis in liver transplant patients. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 93, n. 3, p. 356-361, jun. 2018.

SARMA, S.; UPADHYAY, S. Current perspective on emergence, diagnosis and drug resistance in *Candida auris*. **Infection and Drug Resistance**, v. 10, p. 155–165, jun. 2017.

SASANI, E. et al. Virulence factors and azole-resistant mechanism of *Candida tropicalis* isolated from candidemia. **Mycopathologia**, v. 186, n. 6, p. 847-856, dez. 2021.

SATOH, K. et al. *Candida auris* sp. a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. **Microbiology and Immunology**, v. 53, n. 1, p. 41–44, jan. 2009.

SCHELENZ, S. et al. First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, v. 5, p. 35, out. 2016.

SCHROEDER, M. et al. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia in critically ill patients in Germany: a single-center retrospective 10-year analysis. **Annals of Internal Medicine**. v. 10, n. 1, p.138-161, out 2020.

SCHUSTER, M. G. et al. Empirical fluconazole versus placebo for intensive care 4718 unit patients: a randomized trial. **Annals of Internal Medicine**, v. 149, n. 2, p. 83-90, jul. 2008.

SIDRIM, J. J. C.; ROCHA, M. F. G. **Micologia médica à luz de autores contemporâneos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 291, 2004.

SHIELDS, R. K. et al. Rate of FKS Mutations among Consecutive *Candida* Isolates Causing Bloodstream Infection. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, v. 59, n. 12, p. 7465–7470, dez. 2015.

SIKORA, A.; HASHMI, M. F.; ZAHRA, F. *Candida auris*. **StatPearls**: Treasure Island (FL), 2023.

SILVA, H. M. Caracterização e identificação de leveduras do gênero *Candida* em pacientes transplantados de medula óssea. **Instituto de Patologia Tropical e Saúde**, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, p. 30, 2011.

SINGLA, N.; KUNDU, R.; DEY, P. Artificial Intelligence: Exploring utility in detection and typing of fungus with futuristic application in fungal cytology. **Cytopathology**, v. 35, n. 2, p. 226-234, mar. 2024.

SOYUCEN, E. et al. Differences in the gut microbiota of healthy children and those with type 1 diabetes. **Pediatrics International**, v. 56, p. 336-343, 2014.

SPRAGUE, J. L.; KASPER, L.; HUBE, B. From intestinal colonization to systemic infections: *Candida albicans* translocation and dissemination. **Gut Microbes**, v. 14, n. 1, p. 2154548, 2022.

SPRUTE, R. et al., J. Antifungal prophylaxis and pre-emptive therapy: When and how? **Molecular Aspects of Medicine**, [S. l.], v. 92, p. 101190, ago. 2023.

STROLLO, S. et al. Epidemiology of hospitalizations associated with invasive candidiasis, United States, 2002–2012. **Emerging Infectious Diseases**, v. 23, n. 1, p. 7–13, jan. 2016.

SUDAN, S. S. et al. Candidemia in a tertiary care hospital in Jammu (J&K)-A comparison of conventional methods and CHROMagar technique for speciation. **International Journal of Scientific Research**, v. 5, p. 451-454, 2016.

SURYANA, K.; SUHARSONO, H.; ANTARA, I. G. P. J. Factors associated with oral candidiasis in people living with HIV/AIDS: a case control study. **HIV AIDS (Auckl)**, v. 14, n. 12, p. 33–39, jan. 2020.

TAM, P. et al. *Candida glabrata*, Friend and Foe. **Journal of Fungi**, v. 1, n. 2, p. 277–292, set. 2015.

TAN, K. E. et al., Prospective Evaluation of a Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry System in a Hospital Clinical Microbiology Laboratory for Identification of Bacteria and Yeasts: a Bench-by-Bench Study for Assessing the Impact on Time to Identification and Cost-Effectiveness. **Clinical Microbiology**, v. 50, n. 10, p. 3301, aug. 2012.

TANG, D. L. et al. Pooled analysis of T2 *Candida* for rapid diagnosis of candidiasis. **BMC Infectious Diseases**, v. 11, n. 19, p. 798, set. 2019.

TANSARLI, G. S.: CHAPIN, K. C. A. Closer Look at the Laboratory Impact of Utilizing ePlex Blood Culture Identification Panels: a Workflow Analysis Using Rapid Molecular Detection for Positive Blood Cultures. **Microbiology Spectrum**, v. 26, n. 10, p. e0179622, out. 2022.

TAPIA, P. C. [*Candida glabrata*]. **Revista Chilena de Infectología**, v. 25, n. 4, p. 293, ago. 2008.

TERRERO-SALCEDO, D.; POWERS-FLETCHER, M. V. Updates in Laboratory Diagnostics for Invasive Fungal Infections. **Journal Clinical Microbiology**, v. 26, n. 58, p. e01487-19, maio 2020.

THEEL, E. S.; DOERN, C. D.  $\beta$ -D-glucan testing is important for diagnosis of invasive fungal infections. **Journal Clinical Microbiology**, v. 51, n. 1, p. 3478-83, Nov. 2013.

TIRABOSCHI, I. N. et al. Epidemiología, especies, resistencia antifúngica y evolución de las candidemias en un hospital universitario de Buenos Aires, Argentina, durante 16 años. **Revista Chilena de Infectología**, v. 34, n. 5, p. 431–440, oct. 2017.

TORTORANO, A. M. et al., Candidemia: evolution of drug resistance and novel therapeutic approaches. **Infection and Drug Resistance**, v. 14, p. 5543-5553, dez. 2021.

TÓTH, R. et al. *Candida parapsilosis*: from Genes to the Bedside. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 32, n. 2, p. 1–38, mar. 2019.

TSAY, S. V. et al. Burden of candidemia in the United States, 2017. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 9, p. e449-e453, dez. 2020.

TSENG, T. Y. et al. Clinical features, antifungal susceptibility, and outcome of *Candida guilliermondii* fungemia: An experience in a tertiary hospital in mid-Taiwan. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 51, n. 4, p. 552–558, ago. 2018.

TUDELA, J. L. R.; DENNING, D. W. Recovery from serious fungal infections should be realisable for everyone. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 11, p. 1111–1113, Nov. 2017.

TURHAN, O. et al. Evaluation of MALDI-TOF-MS for the identification of yeast isolates causing bloodstream infection. **Clinical Laboratory**, v. 63, n. 4, p. 699–703, abr. 2017.

ULLMANN AJ, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. **New England Journal of Medicine**, v. 356, n. 4, p. 335–47. 241, jan. 2007.

VILLALOBOS, J.M. et al. *Candida parapsilosis*: A major cause of bloodstream infection in a tertiary care hospital in Costa Rica. **Revista Chilena de Infectología**, v. 33, n. 2, 159–165, abr. 2016.

WANG, D. et al. *Candida tropicalis* distribution and drug resistance is correlated with ERG11 and UPC2 expression. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, v. 10, n. 1, p. 54, dez. 2021.

WEEMS, J. *Candida parapsilosis*: epidemiology, pathogenicity, clinical manifestations, and antimicrobial susceptibility. **Clinical Infectious Diseases**, Spain, v. 14, n. 3, p. 756-766, mar. 1992.

WHIBLEY, N.; GAFFEN, S. L. Beyond *Candida albicans*: Mechanisms of immunity to non-*albicans* *Candida* species. **Cytokine**, v. 76, n. 1, p. 42–52, Nov. 2015.

XU, X. et al. Inactivation of clinically frequently used antimicrobial agents by bact/alert fan plus and bactec aerobic and anaerobic culture media in simulated blood cultures: First comparative evaluation in China Mainland. **Infectious and Drug Resistance**, v. 19, n. 14, p. 163–172, jan. 2021.

YADAV, J. S. et al. *Candida krusei*: biotechnological potentials and concerns about its safety. **Canadian Journal of Microbiology**, v. 58, n. 8, p. 937-52, ago. 2012.

YANG, Z. H.; SONG, Y. G.; LI, R. Y. A Ten-year Retrospective Study of Invasive Candidiasis in a Tertiary Hospital in Beijing. **Biomedical and Environmental Sciences**, v. 34, n. 10, p. 773–788, out. 2021.

YARROW, D.; MEYER, S. Proposal for Amendment of the Diagnosis of the Genus *Candida* Berkhout. **International Journal of Systematic Bacteriology**. v. 28, p. 611–615, out. 1978.

YEOH, S. F. et al. Echinocandins for management of invasive candidiasis in patients with liver disease and liver transplantation. **Infection and Drug Resistance**, v. 20, n. 11, 805–819, maio 2018.

ZHANG, W. et al. Epidemiology, species distribution, and predictive factors for mortality of candidemia in adult surgical patients. **BMC Infectious Diseases**, v. 13, n. 20, jul 2020a.

ZHANG, Z. et al. Risk of invasive candidiasis with prolonged duration of ICU stay: a systematic review and meta-analysis. **BMJ Open**, v. 10, n. 7, p. e036452, jul. 2020b.

ZHENG, S. et al. A dedicated fungal culture medium is useful in the diagnosis of fungemia: a retrospective cross-sectional study. **PloS one**, v. 11, n. 10, p. e0164668, out. 2016.

ZICCARDI, M. et al. International Journal of Medical Microbiology *Candida parapsilosis* (sensu lato) isolated from hospitals located in the Southeast of Brazil: Species distribution, antifungal susceptibility and virulence attributes. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 305, n. 8, p. 848–859, dez. 2015.

## ANEXO 1 – PARECER DO CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Perfil clínico e epidemiológico da Candidemia no Hospital Universitário - Universidade Federal do Rio Grande.

**Pesquisador:** Melissa Orzechowski Xavier

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 53413821.8.0000.5324

**Instituição Proponente:** Universidade Federal do Rio Grande - FURG

**Patrocinador Principal:** Universidade Federal do Rio Grande - FURG



Continuação do Parecer: 5.191.372

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_candidemia_Leandre.docx	29/12/2021 19:08:18	Melissa Orzechowski Xavier	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_assinado.pdf	29/12/2021 17:01:35	Melissa Orzechowski Xavier	Aceito

#### Situação do Parecer:

Aprovado

#### Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO GRANDE, 03 de Janeiro de 2022

---

Assinado por:  
Camila Daiane Silva  
(Coordenador(a))

**ANEXO 2 – ARTIGO PUBLICADO**





## Original article

## Experimental study of specific and nonspecific blood culture bottles for the diagnosis of candidemia

Leandre Carmem Wilot<sup>a,b</sup>, Vanice Rodrigues Poester<sup>a,b</sup>, Cecília Bittencourt Severo<sup>c</sup>,  
Karine Ortiz Sanchotene<sup>b</sup>, Bruna Muradás Esperon<sup>a,b</sup>, Mariana Rodrigues Trápaga<sup>a,b</sup>,  
David A. Stevens<sup>d,e</sup>, Melissa Orzechowski Xavier<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina (FAMED), Universidade Federal do Rio Grande (FURG), Rio Grande, Rio Grande do Sul (RS), Brazil

<sup>b</sup> Mycology Laboratory of FAMED-FURG, Rio Grande, Rio Grande do Sul (RS), Brazil

<sup>c</sup> Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA), Porto Alegre, Rio Grande do Sul (RS), Brazil

<sup>d</sup> California Institute for Medical Research, San Jose, California (CA), United States (USA)

<sup>e</sup> Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Stanford University Medical School, Stanford, California (CA), United States (USA)

## ARTICLE INFO

Article history:  
Received 30 April 2024  
Accepted 24 June 2024  
Available online xxx

Keywords:  
*Candida albicans*  
*Candida* species  
Fungemia  
Time-to-detection (TTD)  
Early diagnosis

## ABSTRACT

**Background:** Early diagnosis of candidemia is critical for the correct management and treatment of patients.

**Aims:** To test the efficacy of different blood culture bottles in the growth of *Candida* strains.

**Methods:** We compared the performance of BD BACTEC™ Plus Aerobic/F (Aero) culture bottles with the specific BD BACTEC™ Mycosis IC/F Lytic (Myco) culture bottles using the BD BACTEC™ FX 40 automated blood culture system to determine the mean time-to-detection (TTD) in *Candida* species. One isolate each of six *Candida* species was inoculated into blood culture bottles (final concentration, 1–5 CFU ml<sup>-1</sup>) and incubated at 37 °C until automated growth detection.

**Results:** *Candida albicans* and *Nakaseomyces glabratus* (*Candida glabrata*) were detected earlier in the specific culture bottle, whereas *Candida tropicalis* was detected earlier in the nonspecific bottle; *Candida parapsilosis*, *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*), and *Meyerozyma guilliermondii* (*Candida guilliermondii*) presented similar TTD in both bottles.

**Conclusions:** Our study suggests the suitability of using both bottles in clinical laboratories for a faster diagnosis and prompt starting of any treatment.

© 2024 Asociación Española de Micología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

## Estudio experimental de frascos de hemocultivo específicos y no específicos para el diagnóstico de candidemia

## RESUMEN

**Antecedentes:** El diagnóstico precoz de la candidemia es fundamental para el correcto manejo y tratamiento de los pacientes.

**Objetivos:** Comprobar la eficacia de diferentes frascos de hemocultivo en el crecimiento de cepas de *Candida*.

**Métodos:** Comparamos el rendimiento de los frascos de cultivo BD BACTEC™ Plus Aerobic/F (Aero) con los frascos de cultivo BD BACTEC™ Mycosis IC/F Lytic (Myco) específicos utilizando el sistema automatizado de hemocultivo BD BACTEC™ FX40 para determinar la media de tiempo de detección (TTD) de especies de *Candida*. Se inoculó un aislamiento de cada una de seis especies de *Candida* en los frascos de hemocultivo (concentración final, 1-5 CFU ml<sup>-1</sup>) y se incubaron a 37 °C hasta la detección automática del crecimiento.

Palabras clave:  
*Candida albicans*  
Especies de *Candida*  
Fungemia  
Tiempo de detección  
Diagnóstico precoz

\* Corresponding author.  
E-mail address: melissaxavierfurg@gmail.com (M.O. Xavier).

<https://doi.org/10.1016/j.riam.2024.06.001>

1130-1406/© 2024 Asociación Española de Micología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Please cite this article as: LC. Wilot, V.R. Poester, C.B. Severo et al., Experimental study of specific and nonspecific blood culture bottles for the diagnosis of candidemia, Rev Iberoam Micol., <https://doi.org/10.1016/j.riam.2024.06.001>

**Resultados:** *Candida albicans* y *Nakaseomyces glabratus* (*Candida glabrata*) se detectaron antes en el frasco de cultivo específico, mientras que *Candida tropicalis* se detectó antes en el frasco no específico; *Candida parapsilosis*, *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*) y *Meyerozyma guilliermondii* (*Candida guilliermondii*) presentaron TTD similares en ambas botellas.

**Conclusiones:** Nuestro estudio sugiere el uso simultáneo de ambos frascos en los laboratorios clínicos para un diagnóstico más rápido y un inicio inmediato del tratamiento.

© 2024 Asociación Española de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

*Candida* species are the fourth most common cause of bloodstream infections. Candidemia usually occurs in a healthcare setting and results in a high morbidity and mortality (up to 40%) of hospitalized patients.<sup>17,19,9</sup> The most common species causing candidemia are *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Nakaseomyces glabratus* (*Candida glabrata*), *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*) and *Meyerozyma guilliermondii* (*Candida guilliermondii*).<sup>16,4</sup>

Risk factors for acquiring candidemia are long periods of hospitalization in intensive care units (ICU), exposure to broad-spectrum antibiotics, use of artificial devices (central venous catheter, intravascular lines, prosthetics, implantable cardiac devices), abdominal viscus loss of integrity, and abdominal surgery.<sup>13,10,14</sup> Furthermore, *Candida* infections often occur in patients with malignancies, immune compromise, or diabetes mellitus.<sup>20,2</sup>

In view of the severity of candidemia with high mortality of patients, an early diagnosis is the key to a better outcome.<sup>12</sup> The "gold standard" test for diagnosing candidemia is blood culture. Automated systems achieve higher rates of sensitivity, and are time-saving.<sup>8</sup> Since bacterial or fungal agents can cause sepsis, culture bottles are designed to grow a spectrum of these microorganisms. BD BACTEC™ Plus Aerobic/F (Becton Dickinson, New Jersey, United States - USA) is designed to grow aerobic microorganisms, mostly bacterial, although yeasts can also grow, whereas BD BACTEC™ Mycosis IC/F Lytic (Becton Dickinson, New Jersey, USA) is designed more specifically for fungal growth due to its complementation with saponin 0.24% (blood lysing agent), ferric ammonium citrate, chloramphenicol and tobramycin (Becton Dickinson, New Jersey, USA), limiting bacterial growth and thus increasing the capacity for fungal detection.<sup>7,18</sup>

Since an early diagnosis of candidemia is correlated with more favorable outcomes and reduction in the total cost of hospitalization, we studied the efficiency of a blood culture method specific to fungi, and compared the results to those obtained with the non-specific bottle. We compared the performance of BD BACTEC™ Plus Aerobic/F with the BD BACTEC™ Mycosis IC/F Lytic culture bottle, using the automated BD BACTEC™ FX 40 blood culture system *in vitro* to evaluate the speed of detection of *Candida* species.

## Material and methods

Isolates from six species of *Candida*, representing the most common species encountered in blood cultures [*C. albicans* (number M7122), *C. parapsilosis* (number M6993), *C. tropicalis* (number M8459), *N. glabratus* (*C. glabrata*) (number M6674), *P. kudriavzevii* (*C. krusei*) (number M6666) and *M. guilliermondii* (*C. guilliermondii*) (number M7757)], from the fungal collection of the Mycology Laboratory (Faculdade de Medicina - FAMED/Universidade Federal do Rio Grande - FURG) were studied. All the isolates included (one for each species) were previously retrieved from their frozen stocks, subcultured on Sabouraud dextrose agar (SDA) plates, and colonies were identified using matrix-assisted laser desorption/ionization-time-of-flight-mass spectrometry (MALDI-TOF-MS,

Bruker Corporation®, Billerica, Massachusetts, USA, database flex control version 3.4).

A yeast inoculum from young colonies was standardized (two days on Sabouraud agar at 25 °C) using a spectrophotometer (K37-UUVIS, KASVI, São José dos Pinhais, Brazil) (530 nm), according to the Clinical and Laboratory Standards Institute document M27-ED4,<sup>1</sup> and serial dilutions in sterile saline solution to achieve a concentration of 5–25 colony forming units (CFU) per ml were made. The inoculum concentration of all species was confirmed by plating 0.5 ml from the final solution onto Sabouraud dextrose agar plates (KASVI) that were incubated at 35 °C until growth for CFU counting.

An aliquot of 0.5 ml of the standardized inoculum (5–25 CFU ml<sup>-1</sup>) of each *Candida* species was added to 2 ml of fresh uninfected whole blood samples (from healthy volunteers), resulting in a final concentration of 1–5 CFU ml<sup>-1</sup>. After homogenization, 1 ml of the experimentally infected blood was immediately inoculated into BD BACTEC™ Mycosis IC/F Lytic (Mycos), and another 1 ml into the BD BACTEC™ Plus Aerobic/F culture (Aero) bottles. The bottles were incubated in the BACTEC™ FX40 at 37 °C, with continuous agitation until growth was detected. The time necessary to the BACTEC™ sensor to detect growth was analyzed, and an aliquot of 0.1 ml was spread on CHROMagar™ *Candida* Agar (DIFCO, Michigan, USA), incubated at 35 °C for 48 h, and resubmitted to MALDI-TOF-MS to confirm that the growth detected was pure and corresponded to the *Candida* species added, validating the experiment. All assays were performed in biological duplicates through two independent experiments performed on different days.

The time-to-detection (TTD) for each *Candida* species was registered through the BD System BACTEC™ FX 40 equipment, and the mean from both experiments was calculated. The results obtained with both the BD BACTEC™ Mycosis IC/F Lytic (Mycos) and BD BACTEC™ Plus Aerobic/F (Aero) culture incubation system were compared using the Student's *t* test with SPSS 25.0® software (IBM, Chicago, USA). *p*-Values ≤0.05 were considered statistically significant.

## Results

*Candida* was detected in all the blood samples experimentally infected in less than 45 h of incubation in both culture bottles (Mycos and Aero). There were no significant differences in TTD results between the duplicate experiments (Table 1).

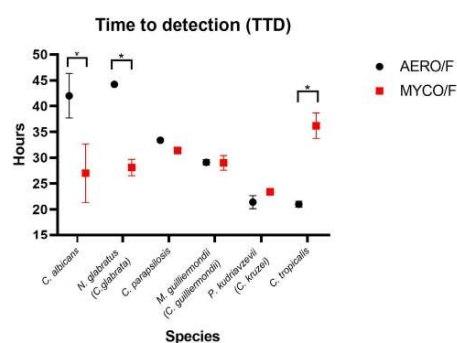
A significant decrease in TTD was observed in the Myco bottle when compared with the Aero bottle in the case of blood samples infected with *C. albicans* (mean of 27 h versus mean of 43 h; *p*=0.02) and with *N. glabratus* (26 h versus 48 h; *p*=0.018). The TTD of *C. parapsilosis*, *M. guilliermondii* and *P. kudriavzevii* was similar in both culture bottles (*p*>0.05), whereas the growth of *C. tropicalis* was detected earlier (*p*=0.014) in the Aero culture than in the Myco one (mean of 21 h versus 36 h) (Fig. 1).

**Table 1**

Time-to-detection (TTD) in hours obtained from two blood cultures each of *Candida albicans*, *Nakaseomyces glabratus* (*Candida glabrata*), *Candida parapsilosis*, *Meyerozyma guilliermondii* (*Candida guilliermondii*), *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*), and *Candida tropicalis* in BD BACTEC™ Plus Aerobic/F (Aero) or BD BACTEC™ Mycosis IC/F Lytic (Myco) bottles.

Species	Aero bottle (TTD [h])			Myco bottle (TTD [h])		
	Assay 1	Assay 2	$\bar{x}$	Assay 1	Assay 2	$\bar{x}$
<i>Candida albicans</i>	41.80	44.50	43.19	28.40	25.68	27.04
<i>Nakaseomyces glabratus</i>	43.80	42.05	42.09	25.30	27.55	26.43
<i>Candida parapsilosis</i>	32.68	33.50	33.09	29.83	29.55	29.69
<i>Meyerozyma guilliermondii</i>	29.10	28.35	28.73	30.00	28.00	29.00
<i>Pichia kudriavzevii</i>	22.30	20.50	21.40	23.55	23.30	23.43
<i>Candida tropicalis</i>	21.13	20.40	20.77	34.00	37.50	35.75

$\bar{x}$ : mean value.



**Fig. 1.** Mean of time-to-detection (TTD) in hours of *Candida albicans*, *Nakaseomyces glabratus* (*Candida glabrata*), *Candida parapsilosis*, *Meyerozyma guilliermondii* (*Candida guilliermondii*), *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*) and *Candida tropicalis* in BD BACTEC™ Plus Aerobic/F (Aero) and BD BACTEC™ Mycosis IC/F Lytic (Myco) bottles. *C. albicans* and *N. glabratus* were detected earlier in the Myco bottles than in the Aero bottles,  $p=0.02$  and  $p=0.018$ , respectively. TTD of *C. parapsilosis*, *M. guilliermondii* and *P. kudriavzevii* was similar in both bottles ( $p=0.3$ ;  $p=0.8$  and  $p=0.16$ , respectively). *C. tropicalis* was detected earlier in the Aero bottles ( $p=0.014$ ). \*Statistical difference.

## Discussion

Our study showed significant differences in the TTD when comparing the growth of several *Candida* species from blood experimentally infected in specific (Myco) and nonspecific (Aero) blood culture bottles. These differences in yeast detection between bottles could directly impact the patient's outcome, since a delay of 24–48 h in the diagnosis increases the mortality rate almost 100% (23.6–41.4%).<sup>5</sup>

In our study, *C. albicans* was detected ~17 h earlier in the specific bottle for fungal blood culture, which is consistent with the findings of Nawrot et al.,<sup>11</sup> who reported a similar TTD (14.6 h) for *C. albicans*, a time that was shorter as well than the TTD obtained with the nonspecific bottles. Similarly, *N. glabratus* was detected 21.8 h earlier approximately using the specific culture bottles, and this finding aligns with the results reported by Posteraro et al.,<sup>15</sup> who described a similar TTD of 14 h for this species.

This difference between the two bottles may be attributed to the presence of saponins in the Myco bottles, which enhances yeast recovery due to blood lysis and, consequently, accelerates fungal detection. Moreover, the presence of ferric ammonium citrate in the Myco bottles provides an iron source for fungi, and the medium includes carbohydrate and/or protein sources as well (according to Becton Dickinson, New Jersey, USA) to accelerate yeast growth.<sup>8,6</sup>

Many hospitals do not have access to or do not use the specific blood culture bottle for growing fungi in routine clinical diagnosis. Considering the difference (TTD) found in our study among *Candida* species, a local evaluation of the epidemiology in each center is necessary to analyze the cost–benefit of using both bottles. In addition, a factor that should also be considered is the volume of blood that is required for inoculating two bottles, particularly an issue in neonatal ICUs, considering the difficulty of obtaining sufficient blood from neonatal patients.

*C. tropicalis* was detected approximately 15 h later in the specific blood bottles in our study, in agreement with previously reported data (16.3 h later) by Jekarl et al.<sup>7</sup> On the other hand, *C. albicans* (the agent of ~50% of candidemia cases in Brazil),<sup>3</sup> plus the second most prevalent agent among *Candida*-related species, *N. glabratus*, were detected significantly earlier in the fungal-specific bottle. The probable impact in reducing mortality rates may justify the importance of using both bottles (Aero and Myco) routinely in the hospital.

This would improve the diagnosis of candidemia and allow a more rapid clinical intervention, resulting in a favorable outcome of the patients. The usage of both bottles would also lead to a shorter period of hospital stay and, consequently, a reduction in the cost of hospitalization, off setting any increased diagnostic laboratory costs. A limitation of our study was the use of a less-than-minimum volume (3 ml) of blood sample than that suggested by the manufacturers; however, we tried to reproduce the usual situation encountered with blood samples from patients in neonatal ICU. Another limitation was testing only one isolate for each species; thus, we suggest including more isolates per species in future studies, considering the biological differences that clinical strains can present. Further studies should also evaluate the time-of-detection of mixed species of *Candida*, as well as mixed bacteria and *Candida*, using the Aero and Myco bottles, to simulate mixed infections.

## Funding

No funding was provided.

## Authors' contributions

All authors contributed significantly to the study, covering conception, design, data acquisition, analysis, interpretation, article drafting, critical content revision, and final version approval.

Melissa Orzechowski Xavier: Conceptualization, Methodology, Supervision, Validation, Software, Writing – reviewing and editing; Leandre Carmem Wilot and Vanice Rodrigues Poester: Formal analysis, Writing – original draft preparation, Visualization, Investigation; Karine Ortiz Sanchothene, Bruna Muradás Esperon, Mariana Rodrigues Trápaga and David A. Stevens: Writing – reviewing and editing.

## Competing interests

The authors declare that, to their knowledge, they do not have competing financial interests or personal relationships that could have influenced the work reported in this paper.

## Acknowledgments

The authors would like to thank the *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior* (CAPES), *Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul* (FAPERGS), and *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* (CNPQ – number 316067/2021-0) for their support.

## References

- Alexander DB, Procop GW, Dufresne P, Fuller J, Ghannoum MA, Hanson K, et al. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts, M27ED4. 4th ed. Wayne, Pennsylvania: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.
- Colombo AL, Agnelli C, Kontoyiannis DP. Knowledge gaps in candidemia/invasive candidiasis in haematological cancer patients. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76 Suppl. 3:543–6.
- Colombo AL, Guimarães T, Sukienik T, Pasqualotto AC, Andreotti R, Queiroz-Telles F, et al. Prognostic factors and historical trends in the epidemiology of candidemia in critically ill patients: an analysis of five multicenter studies sequentially conducted over a 9-year period. *Intensive Care Med.* 2014;40 Suppl. 10:1489–98.
- García-Salazar E, Acosta-Altamirano G, Betancourt-Cisneros P, Reyes-Montes MDR, Rosas-De-Paz E, Duarte-Escalante E, et al. Detection and molecular identification of eight *Candida* species in clinical samples by simplex PCR. *Microorganisms.* 2022;10 Suppl. 2:374.
- Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis.* 2006;43 Suppl. 1:25–31.
- Gokbolat E, Oz Y, Metintas S. Evaluation of three different bottles in BACTEC 9240 automated blood culture system and direct identification of *Candida* species to shorten the turnaround time of blood culture. *J Med Microbiol.* 2017;66 Suppl. 4:470–6.
- Jekarl DW, Lee SY, Lee S, Park YJ, Lee J, Baek SM, et al. Comparison of the Bactec Fx Plus, Mycosis IC/F, Mycosis/F Lytic blood culture media and the BacT/Alert 3D FA media for detection of *Candida* species in seeded blood culture specimens containing therapeutic peak levels of fluconazole. *J Clin Lab Anal.* 2012;26 Suppl. 6:412–9.
- Laroche L, Mercier V, Sasso M. BD BACTEC™ Mycosis IC/F culture vials for fungemia diagnosis and follow-up: a retrospective study from 2013 to 2020. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2023;105 Suppl. 2:115863.
- Mazi PB, Olsen MA, Stwalley D, Rauseo AM, Ayres C, Powderly WG, et al. Attributable mortality of *Candida* bloodstream infections in the modern era: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis.* 2022;75 Suppl. 6:1031–6.
- McCarty TP, White CM, Pappas PG. Candidemia and invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am.* 2021;35 Suppl. 2:389–413.
- Nawrot U, Kowalska-Krochmal B, Sulik-Tyszkla B, Kozak M, Świętek K, Pajczkowska M, et al. Evaluation of blood culture media for the detection of fungi. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34 Suppl. 1:161–7.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62 Suppl. 4:e1–50.
- Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18026.
- Poissy J, Damonti L, Bignon A, Khanna N, Von Kietzell M, Boggian K, et al. Risk factors for candidemia: a prospective matched case–control study. *Crit Care.* 2020;24 Suppl. 1:109.
- Posteraro B, Menchinelli G, Ivagnes V, Cortazzo V, Liotti FM, Falasca B, et al. Efficient recovery of *Candida auris* and five other medically important *Candida* species from blood cultures containing clinically relevant concentrations of antifungal agents. *Microbiol Spectr.* 2023;11 Suppl. 2:e0410422.
- Rodrigues DKB, Bonfietti LX, Garcia RA, Araujo MR, Rodrigues JS, Gimenes VMF, et al. Antifungal susceptibility profile of *Candida* clinical isolates from 22 hospitals of São Paulo State, Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2021;54:e10928.
- Schroeder M, Weber T, Denker T, Winterland S, Wichmann D, Rohde H, et al. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia in critically ill patients in Germany: a single-center retrospective 10-year analysis. *Ann Intensive Care.* 2020;10 Suppl. 1:142.
- Xu X, Wei Q, Wang Z, Yan J, Wang H, Xia Y. Inactivation of clinically frequently used antimicrobial agents by BacT/ALERT FAN plus and BACTEC aerobic and anaerobic culture media in simulated blood cultures: first comparative evaluation in China Mainland. *Infect Drug Resist.* 2021;14:163–72.
- Zhang W, Song X, Wu H, Zheng R. Epidemiology, species distribution, and predictive factors for mortality of candidemia in adult surgical patients. *BMC Infect Dis.* 2020;20 Suppl. 1:506.
- Zhang Z, Zhu R, Luan Z, Ma X. Risk of invasive candidiasis with prolonged duration of ICU stay: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2020;10 Suppl. 7:e036452.



Programa de  
Pós-Graduação  
em Ciências da Saúde  
Universidade Federal do Rio Grande

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE - FURG  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

## ATA DA SESSÃO DE DEFESA ABERTA DE TESE DE DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

A banca examinadora, designada pela Portaria nº 1812/2024 de nove de agosto de dois mil e vinte e quatro, em sessão presidida e registrada pela orientadora, Profa. Dra. Melissa Orzechowski Xavier, reuniu-se no dia dezoito de outubro de dois mil e vinte e quatro, às 14:00 horas, por meio de videoconferência ([https://us02web.zoom.us/j/9913821830?pwd=Qkg2cnBDdGNyWkoxN2hWTTIYRkZLQT\\_09&omn=82060807522](https://us02web.zoom.us/j/9913821830?pwd=Qkg2cnBDdGNyWkoxN2hWTTIYRkZLQT_09&omn=82060807522)), para avaliar a Tese de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, intitulada: “Perfil clínico-epidemiológico e diagnóstico de candidemia em Hospital Universitário do Extremo Sul do Brasil” do(a) doutorando(a) Leandre Carmem Wilot. Para o início dos trabalhos, o Senhor Presidente procedeu à abertura oficial da sessão, com a apresentação dos membros da banca examinadora. A seguir, prestou esclarecimentos sobre a dinâmica de funcionamento da sessão, concedendo o tempo de até 50 (cinquenta) minutos para a apresentação da tese pela doutoranda(o), que iniciou às \_14\_ horas e terminou às \_17\_ horas e \_20\_ minutos. Após a apresentação, passou a palavra aos membros da banca examinadora, para que procedessem à arguição e apresentassem suas críticas e sugestões. Ao término dessa etapa de avaliação, de acordo com os membros da banca examinadora, a tese de doutorado avaliada foi APROVADA.



Documento assinado digitalmente  
MELISSA ORZECOWSKI XAVIER  
Data: 21/10/2024 11:05:30-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Rio Grande, 18 de outubro de 2024.

PROFA. DRA. MELISSA ORZECOWSKI XAVIER (ORIENTADOR – FURG)

PROFA. DRA. HELENA SCHIRMER (EXTERNO – UFCSPA)



Documento assinado digitalmente  
HELENA SCHIRMER  
Data: 21/10/2024 22:14:00-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>



Documento assinado digitalmente  
CECILIA BITTENCOURT SEVERO  
Data: 21/10/2024 18:41:16-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

PROFA. DRA. CECÍLIA BITTENCOURT SEVERO (EXTERNO – UFCSPA)



Documento assinado digitalmente  
IVY BASTOS RAMIS DE SOUZA  
Data: 24/10/2024 16:49:10-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

PROFA. DRA. IVY BASTOS RAMIS (TITULAR – FURG)

---

PROFA. DRA. DANIELA FERNANDES RAMOS SOARES (SUPLENTE – FURG)

---



Documento assinado digitalmente  
LEANDRE CARMEM WILOT  
Data: 21/10/2024 12:28:03-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Ciente: \_\_\_\_\_

Leandre Carmem Wilot - Doutorando (a) FURG