

ESTUDO DA RESISTÊNCIA AOS ANTIFÚNGICOS DE LEVEDURAS ISOLADAS DE CANDIDÚRIAS DE UM HOSPITAL DE MÉDIO PORTE**STUDY OF RESISTANCE TO ANTIFUNGAL AGENTS BY YEASTS ISOLATED FROM CANDIDIASIS AT A MEDIUM-SIZED HOSPITAL****Laís Santos Moreira¹****Anelise Cristina Osorio Cesar Doria²****Thaís Baesso Santos³****Fernanda Ramos Figueira⁴****Camila Di Paula Costa Sorge⁵****Adriano Moraes da Silva⁶****Sônia Khouri⁷**

Resumo: *Devido à alta incidência de infecções graves, tem se buscado novas terapias antifúngicas, muitas vezes estas, sendo administradas de forma empírica e aumentando desse modo a resistência fúngica. Sendo assim, os testes de sensibilidade aos antifúngicos tornaram-se relevantes, permitindo a escolha do fármaco adequado para o tratamento destes processos. Nas infecções fúngicas provocadas por Candida, a identificação de sua espécie é essencial, uma vez que a patogenicidade e o perfil de sensibilidade a um determinado antifúngico são variáveis entre as diferentes espécies. O presente estudo teve como objetivo determinar a resistência aos antifúngicos de uroculturas positivas para o gênero Candida spp. fornecidas pelo Hospital Pio XII de São José dos Campos. Os perfis de resistência aos antifúngicos das uroculturas foram analisados pelo kit do método comercial Candifast®. A partir dos resultados, foi realizado um estudo de incidência da resistência aos antifúngicos, que demonstrou que 50,8% das amostras apresentaram resistência, sendo de 55,56% a Nistatina, 66,67% a Miconazol e 88,89% a Fluconazol. Os resultados encontrados demonstraram resistência do gênero Candida spp aos antifúngicos convencionais, fazendo-se, assim, necessária uma vigilância periódica da susceptibilidade das espécies de Candida, para a utilização da melhor terapêutica para essas infecções emergentes.*

Palavras-chave: Candidúrias hospitalares; antifúngicos; diagnóstico.

Abstract: *Due to the high incidence of serious infections, new antifungal therapies have been sought, which are often administered empirically, thus increasing fungal resistance. Thus, tests of sensitivity to antifungal agents have become relevant, allowing the choice of a suitable drug for the treatment of these processes. In fungal infections caused by Candida, species identification is essential, since the pathogenicity and the profile of sensitivity to a certain antifungal agent are variable among the different species. The present study had as objective to determine the resistance to the antifungal agents of positive urocultures for the genus*

¹ Núcleo de Estudos Farmacêuticos e Biomédicos - Universidade do Vale do Paraíba - UNIVAP, SP, Brasil. E-mail: laisb.moreira@gmail.com.

² Laboratório de Biotecnologia e Plasmas Elétricos - Universidade do Vale do Paraíba - UNIVAP, SP, Brasil. E-mail: ane.doria@gmail.com.

³ Laboratório de Biotecnologia e Plasmas Elétricos - Universidade do Vale do Paraíba - UNIVAP, SP, Brasil. E-mail: thabaesso@hotmail.com.

⁴ Laboratório de Biotecnologia e Plasmas Elétricos - Universidade do Vale do Paraíba - UNIVAP, SP, Brasil. E-mail: ferfig510@gmail.com.

⁵ Laboratório de Biotecnologia e Plasmas Elétricos - Universidade do Vale do Paraíba - UNIVAP, SP, Brasil. E-mail: cah.sorge@gmail.com.

⁶ Laboratório Pio XII, SP, Brasil. E-mail: ane_kriss@hotmail.com.

⁷ Núcleo de Estudos Farmacêuticos e Biomédicos - Universidade do Vale do Paraíba - UNIVAP, SP, Brasil. E-mail: soniak@univap.br.

Candida spp. provided by the Hospital Pio XII of São José dos Campos. The antifungal resistance profiles of the urocultures were analyzed by the kit of Candifast® commercial method. From the results, a study of the incidence of antifungal resistance was performed, which showed that 50.8% of the samples presented resistance, being 55.56% to Nystatin, 66.67% to Miconazole and 88.89% to Fluconazole. The results showed resistance of the genus Candida spp. to the conventional antifungal agents, thus making it necessary to do a periodic surveillance of the susceptibility of Candida species, for the use of the best therapy for these emerging infections.

Keywords: Hospital candidiasis; antifungal agents; diagnosis.

1. INTRODUÇÃO

Infecções hospitalares fúngicas são de grande relevância em Saúde Pública em diversos países. O amplo espectro de fungos oportunistas, agentes de infecções hospitalares, expandiu e inclui espécies do gênero *Candida* e outras leveduras, particularmente em setores de terapia intensiva e de cuidados hematológicos, com dificuldades na prevenção e tratamento das infecções causadas (MALUCHE; SANTOS, 2008; NADEMI et al., 2015; PERLROTH; CHOI; SPELLBERG, 2007; SANTOS et al., 2009).

As infecções urinárias pertencem a um grupo dos quatro tipos mais frequentes em ambiente hospitalar, provavelmente pela frequência da necessidade de instrumentação do trato urinário, tanto para diagnóstico, quanto para drenagem de urina (LIMA et al., 2007). São as infecções nosocomiais mais notificadas, e embora sua maioria seja de origem bacteriana, cerca de 12% das culturas de urina positivas de pacientes hospitalizados, contêm um patógeno fúngico (GABARDI et al., 2016).

Ainda que seja assintomática, na maioria dos casos, pois resulta apenas de simples colonização do trato geniturinário, a candidúria pode ser indicativa de uma ampla gama de condições potenciais (GABARDI et al, 2016) e pode ser um indício de processo infeccioso mais grave no rim, decorrida de disseminação hematogênica do agente, causando lesões graves a esse órgão e podendo levar a óbito (LIMA et al., 2007; MALUCHE; SANTOS., 2008; SANTOS et al., 2009). Os fatores de risco para a candidúria abrangem dispositivos de drenagem do trato urinário, exposição recente a antibióticos de amplo espectro, imunossupressão, internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), Diabetes Melitus, patologia no trato urinário e tumores (GABARDI et al., 2016; NADEMI et al., 2015; SULLIVAN et al., 2017).

Ao longo da última década, houve uma mudança na epidemiologia de *Candida* spp., com um aumento de espécies não *albicans* em pacientes admitidos em UTI's (GABARDI et al., 2016), isso pode estar relacionado ao uso abusivo de antibióticos e antifúngicos, que causam uma redução na sensibilidade das cepas aos fármacos (COLOMBO; GUIMARÃES, 2007).

A suscetibilidade aos antifúngicos pelas leveduras do gênero *Candida* spp é variável, ou seja, não segue um padrão, sendo esta a razão da grande importância clínica dos testes de resistência (EGGIMANN; GARBINO; PITTET, 2003). Por causa da

alta incidência de infecções graves, houve aumento de opções para a terapêutica antifúngica, que são usadas em sua maioria de forma empírica. Sendo assim, os testes de sensibilidade ante aos antifúngicos tornaram-se úteis, permitindo a escolha do fármaco adequado (EGGIMANN; GARBINO; PITTET, 2003).

Para ser considerado ideal para a clínica, o antifúngico deve possuir amplo espectro de atividade, ação fungicida, possuir formulação parenteral e oral, mínima interação com outros medicamentos, possuir doses eficazes sem causar muitas reações adversas, ter custo-efetivo e baixa resistência microbiana, portanto, é um desafio desenvolver um agente antifúngico que possua potenciais de ação que não sejam compartilhados pela espécie humana e pelo fungo (NAVARINI, 2007; PFALLER et al., 1998).

O presente estudo teve por objetivo determinar a resistência de *Candida* spp. isolada de urinas de pacientes de um hospital particular de médio porte, da cidade de São José dos Campos-SP.

2. METODOLOGIA

Foram investigadas as uroculturas realizadas, no período de março a maio de 2012, em um laboratório particular situado em um hospital de médio porte da cidade de São José dos Campos/ SP.

Os critérios utilizados para seleção das amostras foram: uroculturas positivas para levedura do gênero *Candida* de pacientes adultos (entre 18 e 65 anos) hospitalizados, ambos os gêneros, durante o período investigado. O trabalho obteve a aceitação para a utilização das amostras por meio do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade de Taubaté (UNITAU), pelo protocolo de número 539/11, no dia 10 de Fevereiro de 2012, intitulado “Estudo das características fenotípicas e genotípicas de leveduras isoladas de candidúrias hospitalares na região de São José dos Campos”.

As amostras foram cedidas pelo Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Pio XII (Instituto das Pequenas Missionárias de Maria Imaculada) e, em seguida, foi realizado o estudo da resistência aos antifúngicos, sem nenhum procedimento adicional ao paciente.

O acondicionamento das amostras para transporte foi realizado em caixas térmicas por até uma hora, ou sob refrigeração a 4°C, por até 24h. As uroculturas foram processadas no Núcleo de Estudos Farmacêuticos e Biomédicos (NUFABI), da Faculdade de Ciências da Saúde, na Universidade do Vale do Paraíba (UNIVAP). As cepas clínicas foram obtidas das amostras positivas para leveduras, em seguida, semeadas em Ágar Sabouraud Dextrose (DIFCO) e acondicionadas a 37°C por 48h.

Utilizou-se o kit comercial Candifast® (International Microbio, França) como um sistema de teste para resistência a agentes antifúngicos. A série para identificação da amostra continha diferentes açúcares e vermelho de fenol. A série para o teste de

resistência continha glicose e em cada um dos poços havia um antifúngico, como mostrado:

- Poço 2 (AB): anfotericina B (4µg/mL);
- Poço 3 (NY): nistatina (200 unidades/mL);
- Poço 4 (FCT): flucitosina (35 µg/mL);
- Poço 5 (EC): econazol (16 µg/mL);
- Poço 6 (KTZ): cetoconazol (16 µg/mL);
- Poço 7 (MCZ): miconazol (16 µg/mL);
- Poço 8 (FCZ): fluconazol (16 µg/mL).

O produto foi utilizado de acordo com as instruções do fabricante, a interpretação foi realizada com o auxílio da bula de identificação e a incidência foi calculada pelo número de resistência aos diferentes antifúngicos.

3. RESULTADOS

Foram investigadas 123 amostras (100%) no período de março a maio de 2012, sendo que 18 (15%) foram positivas para o gênero *Candida*, segundo análise realizada pelo laboratório, anteriormente ao fornecimento das mesmas para o presente estudo. As uroculturas foram submetidas ao teste de perfil de resistência aos antifúngicos (Tabela 1) pelo método comercial Candifast® (International Microbio, França).

Os resultados, do perfil de resistência dos isolados das amostras de *Candida spp*, frente aos antifúngicos testados como o Miconazol (66,67%), Fluconazol (88,89%) e Nistatina (55,56%), foram os mais altos. Os resultados de sensibilidade frente aos demais antifúngicos testados também demonstraram um alto índice em algumas amostras.

Já, na tabela 2, os resultados obtidos demonstraram que 49,23% das amostras apresentaram um perfil de sensibilidade a esses antifúngicos. Entretanto, o perfil de resistência fúngica foi de 50,77%, sendo que, destes, cerca de 29,36% foram resistentes aos antifúngicos azólicos [i.e. inativam a enzima C-14- α -desmetilase, interrompendo a síntese de ergosterol na membrana celular, desorganizando a estrutura e função da membrana e inibindo o crescimento da célula fúngica (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016)], como o Econazol, Cetoconazol, Miconazol e Fluconazol, 15,07% foram resistentes aos poliênicos [i.e. antifúngicos que se unem por interações

hidrofóbicas ao ergosterol predominante na membrana citoplasmática dos fungos, modificando a permeabilidade da membrana e causando morte celular (REZENDE et al., 2016)], como a Anfotericina e Nistatina e e 6,34% resistentes aos antimetabólicos [i.e. interrompem a síntese de ácidos nucleicos e de proteínas (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016)], como a Flucitosina.

Tabela 1. Perfil de Resistência aos Antifúngicos pelo método Candifast® (International Microbio, França).

Antifúngicos	AMOSTRAS																		PERCENTUAL	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	R	S
Anfotericina B	R	S	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	S	50,00	50,00
Nistatina	R	S	R	S	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	R	S	55,56	44,44
Flucitosina	R	S	S	S	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	R	S	44,44	55,56
Econazol	R	S	S	S	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	33,33	66,67
Cetoconazol	R	S	S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	16,67	83,33
Miconazol	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	S	R	R	R	S	S	S	R	66,67	33,33
Fluconazol	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	R	88,89	11,11

* R: Resistente

* S: Sensível

Fonte: Autor.

Os resultados, do perfil de resistência dos isolados das amostras de *Candida spp*, frente aos antifúngicos testados como o Miconazol (66,67%), Fluconazol (88,89%) e Nistatina (55,56%), foram os mais altos. Entretanto, os resultados de sensibilidade frente aos demais antifúngicos testados também demonstraram um alto índice em algumas amostras.

Já na tabela 2, os resultados obtidos, demonstraram que 49,23% das amostras apresentaram um perfil de sensibilidade a esses antifúngicos. Entretanto, o perfil de resistência fúngica foi de 50,77%, sendo que destes cerca de 29,36% foram resistentes aos antifúngicos azólicos [i.e. inativam a enzima C-14- α -desmetilase, interrompendo a síntese de ergosterol na membrana celular, desorganizando a estrutura e função da membrana e inibindo o crescimento da célula fúngica (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016)], como o Econazol, Cetoconazol, Miconazol e Fluconazol, 15,07% foram resistentes aos poliênicos [i.e. antifúngicos que se unem por interações hidrofóbicas ao ergosterol predominante na membrana citoplasmática dos fungos, modificando a permeabilidade da membrana e causando morte celular (REZENDE et al., 2016)], como a Anfotericina e Nistatina e e 6,34% resistentes aos antimetabólicos [i.e. interrompem a síntese de ácidos nucleicos e de proteínas (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016)], como a Flucitosina.

Tabela 2. Incidência de Resistência e Sensibilidade das amostras clínicas.

Classificação	Antifúngicos	Percentual	
		R	S
Poliênicos	Anfotericina B	15,07	13,49
	Nistatina		
Antimetabólicos	Flucitosina	6,34	7,93
	Econazol		
Azólicos	Cetoconazol	29,36	27,77
	Miconazol		
	Fluconazol		
Percentual Total		50,77	49,19

*R : Resistência

*S : Sensibilidade

Fonte: Autor.

4. DISCUSSÃO

Embora o termo candidúria signifique a presença de *Candida spp* em uroculturas, não necessariamente sua presença indica infecção. Pois este evento é frequentemente observado em pacientes expostos a fatores de risco, como: pacientes em unidades de terapia intensiva, imunocomprometidos, transplantados, portadores de HIV, entre outros. Entretanto, os testes de resistência aos antifúngicos se tornaram importantes, devido ao aumento de infecções fúngicas e resistência a essas drogas. (GABARDI et al., 2016).

No presente estudo, obteve-se um índice de resistência aos antifúngicos de 50,8%. A leitura do método *Candifast®* foi realizada com cautela, considerando que sua interpretação é totalmente visual. A determinação da resistência das leveduras aos antifúngicos foi caracterizada por meio do crescimento ou da ausência das leveduras em contato com os diferentes antifúngicos presentes no kit do método comercial. O crescimento é observado por meio de alteração da cor, já que as leveduras fermentam a glicose, fazendo com que ocorra uma acidificação do meio, com o vermelho de fenol, mudando, assim, para a cor amarela ou amarelo-alaranjada. A coloração pode também ser alterada para rosa fucsina, devido à hidrólise da uréia pelas leveduras que são ureases-positivas, liberando, assim, a amônia que alcaliniza o meio e o modifica.

Em um estudo realizado em 2009, observou-se que 92,3% das amostras apresentaram resistência aos mesmos antifúngicos estudados neste trabalho. Essa diferença de valores pode ser devida ao número de amostras estudadas e ao teste empregado (SANTOS et al., 2009). Embora o *Candifast®* seja um método comercial utilizado na clínica, possui um número restrito de antifúngicos para serem testados. (EGGIMANN; GARBINO; PITTET, 2003).

Foi observada, também, a alta resistência ao antifúngico Fluconazol (88,89%), dados semelhantes relatados por estudos, que demonstraram que entre 61-100% das

C. albicans apresentaram resistência a este antifúngico (AL THAQAFI et al., 2014; SANTOS et al., 2009). A resistência ao fluconazol é limitada aos portadores de doenças graves que entraram em contato com drogas azólicas, tanto na forma profilática, quanto na terapêutica. Evidenciando, assim, que o uso prolongado dessa droga desenvolve uma maior resistência para o gênero *Candida spp.* (ZARDO; MEZZARI, 2004).

Estudos indicam o Fluconazol para terapia de infecções urinárias, devido à sua alta concentração ativa encontrada na urina, mas também o expõem como a droga que tem a menor probabilidade de obter resistência durante seu uso e menos tóxica que a Anfotericina B para infecções oportunistas. (RODRIGUES; MEZZARI; MENEGHELLO, 2011). Como observado neste estudo, a alta resistência das amostras ao Fluconazol, pode se dar devido à espécie de *Candida sp*, pois algumas espécies como *glabrata* e *krusei* possuem uma resistência intrínseca a este antifúngico, sendo assim, necessário a identificação da cepa para uma melhor resposta ao medicamento.

Observou-se que as amostras apresentaram uma sensibilidade de 83,33% ao antifúngico Cetoconazol. Resultado também visto em um estudo que apresentou um índice de 60% de sensibilidade das amostras a este antifúngico (BENEDETTI; FORNARI; SCHERVINSKI, 2011). Portanto, as drogas azólicas demonstraram ser mais resistentes aos antifúngicos estudados, devido, provavelmente, à sua alta utilização clínica em pacientes com infecção (ZARDO; MEZZARI, 2004).

A Nistatina, uma droga antifúngica da classe dos poliênicos, é utilizada, em sua maioria, no tratamento de infecções superficiais (RODRIGUES; MEZZARI; MENEGHELLO, 2011). No presente estudo, foi observada uma resistência de 55,56% das amostras testadas para Nistatina e de 44,44% para Flucitosina. Este potente agente antifúngico é um antimetabólico que tem seu mecanismo de ação na inibição da síntese de ácido desoxirribonucléico (DNA) na célula leveduriforme. Entretanto, seu espectro de ação é restrito a alguns microrganismo e durante seu uso pode surgir resistência, tornando este antifúngico ineficaz em terapias prolongadas (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004). Essa informação vem de encontro com os dados obtidos do perfil de suscetibilidade da droga analisada e com o índice de resistência obtido.

Estudo semelhante observou uma resistência de 3,7% de amostras de *Candida albicans* ao antifúngico Econazol e todas as *Candidas* não albicans apresentaram resistência a este antifúngico (GONDIM et al., 2009). Nossos resultados demonstram uma resistência de 33,33% ao Econazol, que pode ser devido ao aumento de desenvolvimento de resistência a drogas azólicas (GOMES et al., 2010).

O presente estudo apresentou um índice de 66,67% das amostras, com resistência ao Miconazol, porcentagem maior que a encontrada em um estudo realizado em 2009, que demonstrou que 11,1% das amostras foram resistentes a esse antifúngico, e observou-se que o uso prolongado desses fármacos pode causar um aumento na resistência das amostras clínicas ante ao tratamento (GONDIM et al., 2009).

5. CONCLUSÃO

Conclui-se que as cepas isoladas apresentaram alto índice de resistência aos antifúngicos azólicos (Miconazol e Fluconazol, por exemplo) que são alguns dos antifúngicos mais utilizados no controle dessas leveduras. Esse fato demonstra a grande importância de uma terapêutica adequada para os diferentes pacientes que são expostos a esses agentes. É possível, também, concluir que há a necessidade de uma vigilância rígida da susceptibilidade das espécies de *Candida*, já que o uso prolongado e indiscriminado de alguns fármacos tem aumentado a taxa de resistência dessas espécies frente aos antifúngicos convencionais, fazendo com que o paciente seja exposto a uma terapêutica ineficaz.

REFERÊNCIAS

- AL THAQAFI, A. H. O. et al. Predictors and outcomes of Candida bloodstream infection: eight-year surveillance, western Saudi Arabia. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 21, p. 5–9, 2014.
- BENEDETTI, V. P.; FORNARI, G.; SCHERVINSKI, N. R. Avaliação da susceptibilidade a antifúngicos de diferentes espécies de leveduras candida isoladas de mucosa bucal e pele. **Rev. bras. anal. clin.**, v. 43, n. 2, p. 93–95, 2011.
- BERGOLD, A. M.; GEORGIADIS, S. Novidades em fármacos antifúngicos: uma revisão. **Visão Acadêmica**, v. 5, n. 2, 2004.
- COLOMBO, A. L.; GUIMARÃES, T. Candidúria: uma abordagem clínica e terapêutica Candiduria : a clinical and therapeutic approach. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 3, p. 332–337, 2007.
- EGGIMANN, P.; GARBINO, J.; PITTET, D. Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *The Lancet*. **Infectious diseases**, v. 3, n. 11, p. 685–702, 2003.
- GABARDI, S. et al. Micafungin treatment and eradication of candiduria among hospitalized patients. **International urology and nephrology**, v. 48, n. 11, p. 1881–1885, nov. 2016.
- GOMES, C. L. et al. Identificação e perfil de sensibilidade de Candida spp isoladas de urina de pacientes com Candidúria em Iguatu-Ceará. **Revista brasileira de análises clínicas**, v. 42, n. 3, p. 223–225, 2010.
- GONDIM, B. A. et al. Fatores de risco para colonização e sepse por Candida albicans Candida não albicans em neonatos críticos. **Arquivos de Ciências da Saúde**, v. 16, n. 3, p. 105–109, 2009.
- LIMA, L. S. et al. Infecções do trato urinário em pacientes com sonda vesical de demora internados em uma unidade de terapia intensiva do Recife (PE), Brasil. **Enfermería Global**, v. 11, p. 1–10, 2007.
- MALUCHE, M. E.; SANTOS, J. I. Candida sp. e infecções hospitalares: aspectos epidemiológicos e laboratoriais. **Rev. Bras. Anal. Clin.**, v. 40, n. 1, p. 65–67, 2008.

NADEMI, A. et al. Identification and antifungal susceptibility pattern of *Candida* species isolated from patients with nosocomial candiduria. **Journal of Mycology Research**, v. 2, n. 2, p. 77–84, 2015.

NAVARINI, A. **Avaliação de testes de identificação e sensibilidade que podem ser utilizados em laboratórios clínicos em Cepas de *Candida* spp.** 2007. São Paulo. 57 f. Tese (Mestrado em Ciências da Saúde) - Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, 2007.

PERLROTH, J.; CHOI, B.; SPELLBERG, B. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment. **Medical mycology**, v. 45, n. 4, p. 321–46, jun. 2007.

PFALLER, M. A. et al. National epidemiology of mycoses survey: a multicenter study of strain variation and antifungal susceptibility among isolates of *Candida* species. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, v. 31, n. 1, p. 289–96, 1998.

REZENDE, C. et al. Mecanismos de Ação dos Antifúngicos. **Revista UNIFEV Ciência & Tecnologia**, v. 2, 2016.

RODRIGUES, D.; MEZZARI, A.; FUENTEFRIA, A. M. Candidúria: revisão atual. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, v. 24, n. 2, p. 142–150, 2011.

SANTOS, L. S. et al. Perfil de sensibilidade de amostras isoladas de casos de candidurias hospitalares aos antifúngicos convencionas. In: ENCONTRO LATINO AMERICANO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 13, 2009, São José dos Campos. **Anais...** São José dos Campos: UNIVAP, 2009. p. 1–5.

SULLIVAN, K. A. et al. Comparison of Amphotericin B Bladder Irrigations Versus Fluconazole for the Treatment of Candiduria in Intensive Care Unit Patients. **Journal of Pharmacy Practice**, v. 30, n. 3, p. 347–352, 2017.

WHALEN, K.; FINKEL, R.; PANAVELIL, T. A. **Farmacologia Ilustrada**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed Editora LTDA, 2016.

ZARDO, V.; MEZZARI, A. Os antifúngicos nas infecções por *Candida* sp. **NewsLab**, v. 63, p. 136–146, 2004.