



CANDIDA ALBICANS: AGENTE ETIOLÓGICO DA ENDOCARDITE INFECCIOSA FÚNGICA

RENATA DUARTE BATISTA; CIBELE LOPES

RESUMO

A endocardite é uma patologia que acomete as valvas ou o revestimento endotelial cardíaco com a formação de vegetações infectadas, compostas de plaquetas e fibrina que podem causar lesão tecidual do endocárdio e outras complicações como embolismo, complicações neurológicas e infartos pelo deslocamento do coágulo, é classificada de acordo com quadro clínico em aguda e subaguda. A *Candida* é uma levedura encontrada na microbiota humana e que pode se tornar patogênica adquirindo mecanismo de virulência como adesão, invasão e produção de toxinas, como também resistência a azólicos, anfotericina B e fluconazol, sendo documentado o aumento da incidência de infecções hospitalares pela levedura. Ao se observar a pouca importância dada sobre a enfermidade de origem fúngica e a prevalência de produções científicas voltadas para origem bacteriana, notou-se a necessidade de elaborar um estudo focado em trazer relevância científica a esta condição. O objetivo do presente artigo é analisar a visibilidade da Endocardite Infeciosa Fúngica causada pela *Candida albicans* patologia de baixa incidência comparada a bacteriana, porém de alta mortalidade que geralmente acomete pacientes submetidos a cirurgia cardíaca e viciados em drogas endovenosas. Através de uma revisão integrativa foi produzido um artigo de revisão após pesquisas realizadas em plataformas como o Google Acadêmico, Bibliomed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Revistas Acadêmicas, ocorrendo no mês de outubro com uma delimitação temporal de 2003- 2022, foram localizados 97 artigos e destes 14 permanecerem após critérios de inclusão e exclusão, sendo incluídos aqueles em idioma português e inglês que abordasse o tema de forma direta com riqueza de informações. Foi feito o levantamento de dados nos artigos identificados relacionados ao tema trazendo entre si a relevância da endocardite fúngica e *Candida albicans*, sua incidência, dificuldades encontradas no seu diagnóstico e tratamento, principais complicações. Portanto, é indispensável o aumento das produções científicas, medidas profiláticas mais rigorosas que foquem na assepsia do ambiente, instrumentos e mãos dos profissionais, atenção redobrada a pacientes em pós-operatório de cirurgias cardíacas, histórico de Endocardite Infeciosa (EI) e usuário de drogas intravenosas com compartilhamento de agulhas.

Palavras-chave: Candida; Infecção; Farmacorresistência; Lesão cardíaca; Endotélio.

1. INTRODUÇÃO

A endocardite infecciosa (EI) é classificada como uma infecção microbiana de uma valva cardíaca ou do endocárdio mural com formação de vegetações infectadas, sua patogênese depende da sua capacidade invasiva e da virulência do microrganismo infectante, sendo este microrganismo uma bactéria ou um fungo. EI fúngica é uma manifestação rara de infecções

disseminadas secundárias a fungos capazes de invadir os tecidos profundos e causar complicações, classificada em aguda e subaguda de acordo com seu quadro clínico (KARCHMER, 1993).

“A endocardite fúngica pode ser fatal e é rara, ocasionada principalmente pelas espécies *Candida* e *Aspergillus*, sendo a febre e sopros cardíacos alterados as manifestações mais comuns” (YUAN, 2016 “tradução nossa”)³. O *Aspergillus* é localizado em pacientes receptores de próteses valvares e valvas biológicas humanas, a *Candida spp* acomete indivíduos usuários de drogas endovenosas e submetidos a cirurgias cardíacas (KARCHMER, 1993)

O aumento das infecções hospitalares (IH) por *Candida* principalmente nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI), em pacientes sob fatores de risco, vem se tornando uma questão de relevância pública. Estudos vem revelando o aumento da prevalência de IH por *Candida albicans* e *Candida não-albicans* (BAPTISTA *et al.*, 2020).

Estudos recentemente publicados pela ICE, EURO-ENDO e registro GAMES na Espanha afirmam que a sua incidência aumenta com a idade e acomete mais indivíduos do sexo masculino (SOUSA; PINTO, 2022).

Esta transição de microrganismos comensais para patogênicos ocorre por alterações nos mecanismos de defesa do hospedeiro ou o comprometimento de barreiras anatômicas, mudanças fisiológicas características da infância e envelhecimento ou associadas a doenças degenerativas, neoplásicas, imunodeficiências congênitas ou adquiridas e imunodepressão induzida por atos médicos (DIGNANI, 2003 apud VIANI, 2008).

Apresenta elevada taxa de mortalidade sendo em alguns casos consolidado seu diagnóstico apenas *post mortem* por análise histológica da vegetação, visto que seu quadro clínico não é patognomônico. No caso da infecção por *Candida ssp*, o diagnóstico não é diferencial entre uma candidemia e uma endocardite fúngica causada por ele. Consolidou-se que a base do seu tratamento se apoia na intervenção cirúrgica como a substituição da valva quando necessário, combinada com terapia antifúngica (YUAN, 2016 “tradução nossa”; KARCHMER, 1993; RIBEIRO *et al.*, 2012)

O objetivo do presente artigo busca analisar a visibilidade a Endocardite Infecçiosa Fúngica causada pela *Candida albicans* patologia de baixa incidência comparada a bacteriana, porém de alta mortalidade que geralmente acomete pacientes submetidos a cirurgia cardíaca e viciados em drogas endovenosas.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia empregada foi uma revisão integrativa em que o foco desse estudo foi analisar a Endocardite Infecçiosa Fúngica causada pela *Candida albicans*. Na produção da pesquisa foram levantados questionamentos em relação a mortalidade, etiologia, frequência e fisiopatologia da doença infecciosa.

Posteriormente delimitação dos artigos para a elaboração da revisão literária, foram acrescentados artigos de estudo quantitativo, estes pesquisados em plataformas como Google No texto original (Fungal endocarditis is a rare and fatal condition. The *Candida* and *Aspergillus* species are the two most common etiologic fungi found responsible for fungal endocarditis. YUAN, 2016) Acadêmico, SciELO e Revistas Acadêmicas, com ano de publicação entre 2008-2021. Portanto, totalizando 14 artigos dos 97 encontrados nas plataformas e revistas, com objetivo de enriquecimento de dados.

Os critérios de inclusão foram idioma em português e inglês, temática abordada de forma direta com riqueza de informações e conteúdo exposto de forma clara. Os critérios de exclusão foram idiomas diferentes do português e inglês, pouco explicativos e informativos, sem informações sobre seu autor e origem de produção. Durante o levantamento dos estudos foram utilizados descritores selecionados como: endocardite fúngica, *Candida ssp* e infecções

hospitalares.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram identificados 97 artigos relacionados ao tema e atendendo aos critérios de elegibilidade, localizando 14 artigos sobre endocardite fúngica e *Candida albicans* que se encaixavam na proposta estabelecida e nos critérios de inclusão e exclusão, sendo assim de relevância para produção da revisão literária.

De acordo com os 14 artigos selecionados, 4 tem foco quantitativo e investigativo e 10 se dividem entrem artigo de revisão, artigo original, capítulo de livro e relato de caso.

Quadro 01: artigos com abordagem quantitativa selecionados para a revisão literária.

AUTORES E ANO	OBJETIVO	MATERIAS E MÉTODOS	REPRESENTATIVIDADE DA AMOSTRA	RESULTADOS ENCONTRADOS	CONCLUSÃO
VIANI, PRC. 2008	Avaliar a incidência e distribuição de <i>Candida ssp</i> em casos de infecção hospitalar.	Estudo comparativo por meio de isolados foram coletados de urina, sangue e materiais biológicos de pacientes internados com ou sem IH.	132 amostras coletadas e análise de 71 casos de candidíase hospitalar no hospital público infantil de São Paulo entre 2005 e 2007.	Entre as 132 amostras analisadas, 100 apresentavam resistência a Fluocitosina sendo destaque a <i>C.glabrata</i> , 100 apresentavam sensibilidade ao Fluconazol sendo a <i>C.glabrata</i> com maior resistência e 97% apresentaram susceptibilidade a Anfotericina B, porém casos de resistência foram achados na <i>C.albicans</i> , <i>C.glabrata</i> e <i>C.tropicalis</i> .	Maioria das cepas são sensíveis a Anfotericina B e resistentes a Fluconazol, medicamento muito usado em casos de candidemia. Existem cepas de <i>C.albicans</i> com resistência a Anfotericina B.
FRANCISC HETTO O, et al.. 2014	Avaliar a EI-ACS com relação à sua epidemiologia, etiologia, fatores de risco de aquisição, complicações, tratamento	Este estudo de caráter observacional que avaliou casos entre 2006 e 2011	151 casos em que 53 casos que atenderam aos critérios de EI-ACS entre o período de 2006-2011 em um Hospital público federal do RJ	Entre os 53 casos em relação as estruturas afetada, 19 casos (36%) foram a válvula mitral, 12 casos (23%) a válvula aórtica.	Estruturas cardíacas mais afetadas em pacientes com EI são a válvula mitral e aórtica, acomete indivíduos mais jovens.

	cirúrgico e quadro clínico				
SILVA AP, GUIMARÃES S ICB. 2020	Buscou descrever as principais características clínicas e demográficas dos pacientes com endocardite e avaliar os fatores preditores de óbito nessa população	Estudo de coorte realizado pela avaliação de 31 prontuários de indivíduos menores de 18 anos com cardiopatia prévia entre 2010 e 2016 em hospital terciário com diagnóstico de endocardite.	O tamanho amostral foi definido por amostra de conveniência, de acordo com a quantidade de prontuários viáveis para o estudo, com 5201 internações entre 2010 a 2016.	Dos 17 pacientes que apresentaram hemocultura positiva, três casos (18%) apresentaram infecção por Gram +; seis (35%) por Gram -; dois (12%) por fungos; e oito (47%) por mais de um patógeno associado. Nas infecções por Fungo a <i>Candida</i> foi o patógeno de maior frequência.	Entre os casos de EI em pacientes com cardiopatia os fungos são o 3º agente etiológico mais comum, sendo a <i>Candida spp</i> de maior frequência.
MELO SN, et al..2021	Caracterizar o perfil epidemiológico da mortalidade por endocardite infecciosa na região Nordeste.	Estudo descritivo qualitativo e quantitativo usando o coeficiente de Person e como fonte o DATASUS e SIM.	1335 casos diagnosticados sendo 1513 óbitos entre 2010 a 2019 na região e Nordeste.	O coeficiente de Person possui valores maiores de $r^2= 0,94$ no sexo masculino, $r^2= 0,76$ raça parda e $r^2= 0,76$ em indivíduos entre 65-74 anos.	Maior número de óbitos por EI aguda e subaguda em pacientes do sexo masculino, raça parda e faixa etária de 65 a 74 anos.

Os estudos analisados entre 2008 a 2022 apresentam temática direcionada a endocardite infecciosa com abordagem quantitativa, qualitativa, descritiva, observacional e comparativa. Os dados expostos pelos autores mostram a relevância dos casos de EI fúngica originada pela *Candida albicans* que geralmente não recebe destaque apropriado visto sua raridade.

Viani (2008) levanta a importância da investigação da resistência a antifúngicos das cepas de *Candida spp* encontradas em pacientes, bem como em ambientes hospitalares. O aumento da resistência a Anfotericina B pela *Candida albicans* resulta de alterações na composição da membrana plasmática fúngica como aumento de esfingolipídeos e mutação do gene *ERG3*, que diminui afinidade de ligação da Anfotericina B. Mutações no gene *ERG11* estão associadas com resistência aos azólicos e mutações no gene *ERG3* ao Fluconazol (VIEIRA; SANTOS, 2015).

A *C. albicans* na sua forma invasiva possui traços de virulência que são essenciais para causar infecções oportunistas como capacidade de se filantar e trocar seu morfotipo, invadir tecidos com enzimas do tipo proteases e fosfolipases e aderir a superfícies e mucosas com as adesinas envolvidas na formação de biofilme (PAPPAS, et al.. 2018 “ tradução nossa “).

Francischetto et al.. (2014) afirma que a válvula aórtica e a mitral são as mais lesionadas

em quadros de EI- ACS (associada aos cuidados a saúde) de grande incidência acometendo a população mais jovem. As complicações cardíacas podem ser resultantes de uma infecção fúngica em virtude de suas vegetações, podendo obstruir e lesionar as valvas aórtica ou mitral (KARCHMER, 1993).

A embolização pelo deslocamento da vegetação localizada ecocardiograficamente, leva a oclusão de artérias dos membros superiores e inferiores, alterações neurológicas e insuficiência cardíaca (RIBEIRO *et al.*, 2012).

Silva *et al.* (2020) situa, de acordo com os dados coletados, os fungos como 3º agente etiológico mais comum da EI, sendo a cândida de maior frequência. Entretanto, endocardite fúngica possui maior incidência em complicações de pós-operatórios de troca válvulas e em usuários de drogas ilícitas intravenosas. Dificilmente endocardite é localizada como complicação isolada de uma infecção sanguínea (candidemia) em um paciente que não foi realizado cirurgia cardíaca (COLOMBO; GUIMARÃES, 2003).

O aumento das IH por fungos como a *C. albicans* devem ser notificadas como medida de acompanhamento e prevenção, utilizando também de medidas de assepsia e protocolos básicos hospitalares de higiene pessoais e manejo adequado dos pacientes encontrados em fatores de risco (BAPTISTA *et al.*, 2020)

Melo *et al.* (2021) analisa a mortalidade da endocardite na região nordeste, concluindo que os mais acometidos são homens pardos e de idade mais avançada. Na população brasileira, os indivíduos de idade mais avançada principalmente com comorbidade prévia apresentam maiores riscos de infecção endocárdica (SOBREIRO DI, et al., 2019).

O exame de imagem é o mais indicado para diagnóstico de EI, sendo o ecocardiograma transtorácico menos invasivo e mais específico para detectar vegetações, também deve ser recolhido amostras de sangue periférico para hemocultura. (ARANDA, 2012). Um diagnóstico para endocardite fúngica deve ser estabelecido por meio de uma série de condições e evidências em razão do seu quadro subjetivo, como vegetações localizadas ecocardiograficamente, distúrbios valvares, indícios de candidíase invasiva e embolismo (KARCHMER, 1993).

Nos casos de EI por *Candida* é recomendado substituição valvar acompanhada a terapia com antifúngicos como Anfotericina B lipossômica associada ou não a fluconazol ou a equinocandina. A terapia antifúngica deve ser administrada por tempo relativo ao quadro clínico do paciente (RIBEIRO *et al.*, 2012).

4 CONCLUSÃO

Avaliou-se neste presente estudo que a incidência de casos por endocardite infecciosa fúngica apesar de rara, é geralmente fatal oferecendo risco e preocupação constante aos pacientes submetidos a procedimentos invasivos, usuários de drogas e que possuem histórico prévio, sendo o seu diagnóstico limitado a um grande número de evidência para ser consolidado totalmente. Diante disso, o trabalho teve como objetivo analisar a visibilidade da Endocardite Infecciosa Fúngica causada pela *Candida albicans*, fungo que está cada vez mais relacionada a IH.

Observou-se que a visibilidade da EI de etiologia fúngica é relativamente baixa comparada a bacteriana que possui maiores produções científicas no meio acadêmico, portanto se faz necessário mais estudos que tenham como foco principal trazer maior relevância a enfermidade que possui alto índice de mortalidade.

A partir de diversas pesquisas em plataformas acadêmicas vários estudos foram encontrados, porém apenas 13 oferecem o conteúdo necessário a proposta do estudo, atendendo aos critérios de exclusão e inclusão.

Conforme os estudos, foi constatado baixa quantidade de informações, falta de avanço em diagnósticos mais específicos e precoces para detecção da doença infecciosa por *Candida spp.* Sendo um dos grandes desafios encontrados o controle das infecções após procedimentos baseado na higiene e assepsia correta de instrumentos médicos, ambiente e mãos dos profissionais que realizam o manejo dos pacientes.

Este estudo é de grande importância pois se trata de uma enfermidade que quando finalmente é diagnosticada já se encontra em gravidade avançada levando a óbito, precisando ser mais investigada por ter um impacto muito grande na saúde de pacientes em fatores de risco para IH. Portanto, maiores pesquisas, formas de diagnóstico e manejo devem ser aprimoradas com a finalidade de melhorar a assistência e tratamento a esses pacientes.

REFERÊNCIAS

ARANDA, M.M.L. **Endocardite Infecciosa e Mortalidade Intra-Hospitalar**. Orientador: Professor Doutor Pedro Monteiro. 2009. Dissertação de Mestrado (Mestrado integrado em Medicina) - Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, [S. l.], 2012.

BAPTISTA KCC et al. Infecções hospitalares por candida sp. em pacientes internados em UTI. **Revista Gestão & Saúde**.2020;22(2):66-81. DOI: 10.17648/1984-8153-rgs-v2n22-6

COLOMBO, A. L; GUIMARÃES, T. Epidemiologia das infecções hematogênicas por *Candida spp.* **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 5 . p. 599-607. 22 Out. 2003. ISSN 1678-9849. DOI <https://doi.org/10.1590/S0037-86822003000500010>

FRANCISCHETTO, O; SILVA, L.A.P; SENNA , K.M.S; VASQUES, M.R; BARBOSA ,G.F; WEKSLER, C; RAMOS, R.G; GOLEBIOVSKI, W.F; LAMAS ,C.C. Endocardite Infecciosa Associada à Assistência à Saúde: Série de Casos em Hospital de Referência de 2006 a 2011: Healthcare-Associated Infective Endocarditis: Case Series in Referral Hospital from 2006 to 2011. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s. l.], v. 103, n. 4, p. 292-298, 29 ago. 2014. DOI 10.5935/abc.20140126.

KARCHMER, A.W. Endocardite Infecciosa. *In*: EAGLE, K.A; HABER, E; DESANCTIS, R.W; AUSTEN, W.G. **Cardiologia: The Medical and Surgical Cardiac Units at The Massachusetts General Hospital**. 2. ed. [S. l.]: Medsi Editora Médica e Científica Ltda, 1993. v. 01, cap. 24, p. 759-788.

MELO, S. N. DE; TORRES ,B. R. S.; NASCIMENTO, M. M. G ; JÚNIOR, A. F. S. X.; RODRIGUES,W. G.; LIMAR. B. S.; SOUZA,N. S. S. DE; MENEZES L. E. F. B. Caracterização do perfil epidemiológico da mortalidade por endocardite infecciosa na região Nordeste de 2010 – 2019. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 9, p. e8828, 30 set. 2021.

PAPPAS, P.G; LIONAKIS, M.S; ARENDRUP, M.C; ZEICHNER, L.O; KULLBERG, B.J. Invasive candidiasis. **Nature Reviews Disease Primers** , [S. l.], v. 4 18026 (2018)., p. 1-20, 11 maio 2018. DOI <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.27>.

RIBEIRO, S; GASPAR, A; ASSUNÇÃO, A; TORRES, J.P; AZEVEDO, P; BASTO, L; PINHO, P; CORREIA, A. Endocardite fúngica com embolização central e periférica: um caso

clínico: Fungal endocarditis with central and peripheral embolization: Case report. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, Portugal, v. 31, n. 6, p. 449-453, 2012. DOI 10.1016/j.repc.2011.12.019..

YUAN, S. Fungal Endocarditis. **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, v. 31, n. 3, p. 252-255, 2016.. ISSN 1678-9741. DOI <https://doi.org/10.5935/1678-9741.20160026>.

SILVA, A.P; GUIMARÃES, I.C.B. Características clínicas e demográficas dos pacientes com endocardite infecciosa em um serviço de cardiologia pediátrica. **Revista Baiana de Saúde Pública**, Salvador, v. 44, n. 4, p. 128-143, 30 dez. 2020. DOI <https://doi.org/10.22278/2318-2660.2020.v44.n4.a2792>.

SOBREIRO, D.I; SAMPAIO, R.O; SICILIANO, R.F; BRAZIL, C.V.A; BRANCO, C.E.B; LOPES, A. S. S.A; TARASOUTCHI, F; STRABELLI, T. M.V. Diagnóstico Precoce da Endocardite Infecciosa: Desafios para um Prognóstico Melhor. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 112, n. 2, p. 201-203, fev. 2019. DOI: 10.5935/abc.20180270

SOUSA, C; PINTO, F.J. Endocardite Infecciosa: Ainda mais Desafios que Certezas: Infective Endocarditis: Still More Challenges Than Convictions. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s. l.], v. 118, n. 5, p. 976-988, Maio 2022. DOI 10.36660/abc.20200798.

VIANI, P.R.C. **Candida provenientes de infecção hospitalar isoladas de pacientes internados em hospital infantil do estado de são paulo e avaliadas por marcadores fenotípicos**. Orientador: Claudete Rodrigues Paula. 13-02-2008. 65 f. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Ciências) - Instituto de Ciências Biomédicas, [S. l.], 12/12/2007. DOI 10.11606/D.42.2007.tde-31012008-113443.

VIEIRA, A.J.H; SANTOS, J.I. Mecanismos de resistência de Candida albicans aos antifúngicos anfotericina B, fluconazol e caspofungina. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Florianópolis, v. 54, n. 1, 4 fev. 2016. DOI 10.21877/2448-3877.201600407.