

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

JORDANA MACHADO ARAUJO

Avaliação epidemiológica e dos fatores de risco para mortalidade das
infecções de corrente sanguínea por *Candida sp*

São Paulo

2023

JORDANA MACHADO ARAUJO

**Avaliação epidemiológica e dos fatores de risco para mortalidade
das infecções de corrente sanguínea por *Candida sp***

Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 01 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP.

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências.

Programa de Doenças Infecciosas e
Parasitárias

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Thais Guimarães

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Araujo, Jordana Machado

Avaliação epidemiológica e dos fatores de risco para mortalidade das infecções de corrente sanguínea por *Candida sp* / Jordana Machado Araujo. -- São Paulo, 2023.

Dissertação (mestrado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.
Orientadora: Thais Guimarães.

Descritores: 1.Candidemia 2.COVID-19
3.Prognóstico

USP/FM/DBD-334/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Dra. Thaís Guimarães, que me guiou pacientemente e de forma brilhante durante toda a pós-graduação. Meus mais sinceros agradecimentos e profunda admiração.

RESUMO

Araújo JM. Avaliação epidemiológica e dos fatores de risco para mortalidade das infecções de corrente sanguínea por *Candida sp* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023

Candidemia é definida pelo isolamento de espécies de *Candida sp* na corrente sanguínea. Os fatores de risco que predispõe um paciente a desenvolver essa infecção são encontrados principalmente em pacientes de maior gravidade. A espécie mais prevalente no Brasil e no mundo é *C. albicans*, seguido das principais não-albicans, como *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. glabrata*. É uma infecção com elevada mortalidade, sendo que no Brasil esse valor tende a ser mais elevado do que em países desenvolvidos. O objetivo desse estudo é atualizar e avaliar as características clínicas e epidemiológicas, bem como os fatores de risco para mortalidade das infecções da corrente sanguínea por *Candida sp* no Instituto Central do HC-FMUSP, no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2020, sendo que este último ano foi caracterizado pela pandemia de COVID-19. É um estudo retrospectivo, baseado em análise de prontuário e os dados foram coletados em planilha do Excel. O desfecho principal é mortalidade em 30 dias. No período do estudo foram inicialmente incluídos 248 episódios de candidemia, com 78 excluídos, resultando em 170 episódios para análise. 58.2% ocorreram em indivíduos do sexo masculino e idade média 56 anos (4-86 anos). A mediana de tempo entre admissão e candidemia foi de 15 dias (0 a 387 dias). A densidade de incidência (DI) de candidemia por 1.000 admissões e por 1.000 pacientes-dia durante o período de estudo foi de 1.17 e 0.17, respectivamente. No ano de 2020, esses valores foram de 1.18/1000 admissões e 0.18/1000 pacientes-dia. Esses valores foram maiores do que os valores de 2017-2019. A comorbidade mais encontrada foi doença do trato gastrointestinal (41.7%), seguido de doença renal crônica (22.3%). Dentre os fatores de risco, o uso de cateter venoso central (CVC) foi o mais prevalente (93.5%), seguido de uso de antibiótico nos últimos 30 dias (91.1%). Uso de corticoide figurou em sétimo lugar (56.4%). Entre as espécies isoladas, *C. albicans* foi a mais comum, com 71 (41.7%) dos isolados, em segundo lugar *C. tropicalis* e *C. glabrata*, com 34 (20%) cada. Dos 170 pacientes, 118 foram submetidos a tratamento e a droga inicial

mais utilizada foi uma equinocandina (60.1%), seguido de fluconazol (37%). Em relação ao dispositivo vascular, este foi retirado em 84.6% dos casos, com mediana de 2 dias entre candidemia e retirada. Ecocardiograma foi realizado em 70.3% dos casos com incidência de endocardite infecciosa de 6 (5.08%) casos. 68.6% dos pacientes foram submetidos a fundoscopia, resultando em 2 (2.4%) casos de endoftalmite. A mortalidade em 30 dias foi de 93 (54.7%). Os principais fatores de risco associados a mortalidade nessa casuística foram: idade (OR 1.03, IC 1.01 – 1.06), doença cardíaca (OR 7.51, IC 1.48 – 37.9), hemodiálise (OR 3.68, IC 1.28 – 10.57) e uso de corticoide (OR 2.83, IC 1.01 – 7.92). Os fatores associados a sobrevida foram: transplante (OR 0.16, IC 0.03 – 0.73), descalonamento para fluconazol (OR 0.84, IC 0.03 – 0.81) e o tempo maior entre candidemia e a retirada do cateter (OR 0.84, IC 0.73 – 0.96). Esse estudo trouxe um dado importante sobre o aumento do número de candidemias por *C. glabrata* (20%), o que tem grande relevância na prática clínica. Além disso, foi evidenciado que a pandemia de COVID-19 teve impacto no aumento da incidência de candidemia. A mortalidade ainda elevada ressalta a necessidade de melhores estratégias de manejo, controle de fatores de risco e garantia de tratamento adequado.

Palavras-chave: Candidemia. COVID-19. Prognóstico.

ABSTRACT

Araújo JM. Epidemiological assessment and risk factors for mortality of bloodstream infections by *Candida sp* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Candidemia is defined by the isolation of *Candida sp* species in the bloodstream. The risk factors that predispose a patient to develop this infection are mainly found in more severe patients. The most prevalent species in Brazil and in the world is *C. albicans*, followed by the main non-albicans, such as *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* and *C. glabrata*. It is an infection with high mortality, and in Brazil this value tends to be higher than in developed countries. The objective of this study is to update and evaluate the epidemiological characteristics, as well as the risk factors for mortality from bloodstream infections by *Candida sp* at the Central Institute of HC-FMUSP, from January 2016 to December 2020, the latter year being characterized by the COVID-19 pandemic. It is a retrospective study based on medical record analysis and the data were collected in Excel. The primary outcome is 30-day mortality. During the study period, 248 episodes of candidemia were initially included, with 78 excluded, resulting in 170 episodes for analysis. 58.2% occurred in males and mean age 56 years (4-86 years). The median time between admission and candidemia was 15 days (0 to 387 days). The incidence density (ID) of candidemia per 1000 admissions and per 1000 patient-days during the study period was 1.17 and 0.17, respectively. In the year 2020, these values were 1.18/1000 admissions and 0.18/1000 patient-days. These values were higher than the 2017-2019 values. The most common comorbidity was gastrointestinal tract disease (41.7%), followed by chronic kidney disease (22.3%). Among the risk factors, the use of a central venous catheter (CVC) was the most prevalent (93.5%), followed by the use of antibiotics in the last 30 days (91.1%). Corticosteroid use ranked seventh (56.4%). Among the isolated species, *C. albicans* was the most common, with 71 (41.7%) of the isolates, followed by *C. tropicalis* and *C. glabrata*, with 34 (20%) each. Of the 170 patients, 118 underwent treatment and the most commonly used initial drug was an echinocandin (60.1%), followed by fluconazole (37%). Regarding the vascular

device, it was removed in 84.6% of the cases, with a median of 2 days between candidemia and removal. Echocardiography was performed in 70.3% of cases with an incidence of infective endocarditis in 6 (5.08%) cases. 68.6% of patients underwent fundoscopy, resulting in 2 (2.4%) cases of endophthalmitis. The 30-day mortality was 93 (54.7%). The main risk factors associated with mortality in this series were: age (OR 1.03, CI 1.01 – 1.06), heart disease (OR 7.51, CI 1.48 – 37.9), hemodialysis (OR 3.68, CI 1.28 – 10.57) and use of corticosteroids (OR 2.83, CI 1.01 – 7.92). Factors associated with survival were transplantation (OR 0.16, CI 0.03 – 0.73), de-escalation to fluconazole (OR 0.84, CI 0.03 – 0.81) and longer time between candidemia and catheter removal (OR 0.84, CI 0.73 – 0.96). This study provided important data on the increase in the number of candidemias caused by *C. glabrata* (20%), which is of great relevance in clinical practice. In addition, it was evidenced that the COVID-19 pandemic had an impact on the increased incidence of candidemia. The still high mortality highlights the need for better management strategies, control of risk factors and guarantee of adequate treatment.

Keywords: Candidemia. COVID-19. Prognosis.

Lista de Tabelas

Tabela 1: Características clínicas e condições de risco encontradas nos pacientes com candidemia no ICHC, no período do estudo (N=170)	34
Tabela 2: Frequência das espécies de <i>Candida sp</i> isoladas em hemocultura no ICHC, no período do estudo (N=170)	35
Tabela 3: Análise bivariada dos fatores de risco para mortalidade em 30 dias dos pacientes com candidemia incluídos no estudo (N=170)	41
Tabela 4: Análise multivariada dos fatores de risco para mortalidade em 30 dias dos pacientes com candidemia incluídos no estudo	43

Lista de Gráficos

Gráfico 1: Densidade de incidência de candidemia por 1000 admissões no período do estudo	31
Gráfico 2: Densidade de incidência de candidemia por 1000 pacientes-dia no período do estudo	31
Gráfico 3: Densidade de incidência de candidemia por 1000 admissões por ano de estudo	32
Gráfico 4: Densidade de incidência de candidemia por 1000 pacientes-dia por ano de estudo	32
Gráfico 5: Densidade de incidência de candidemia por <i>C. glabrata</i> por 1000 admissões no período do estudo	33
Gráfico 6: Densidade de incidência de candidemia por <i>C. glabrata</i> por 1000 admissões por ano de estudo	33
Gráfico 7: Esquema terapêutico inicial dos casos de candidemia no ICHC, no período do estudo (N = 118)	36
Gráfico 8: Distribuição do uso de fluconazol por ano como terapêutica inicial nos casos de candidemia no ICHC, por ano, durante o período de estudo (N=44)	37
Gráfico 9: Curva de sobrevida em 30 dias da candidemia incluídos no estudo.....	43
Gráfico 10: Sobrevida em 30 dias em pacientes com candidemia e com ou sem doença cardíaca, no período do estudo (N=21)	44
Gráfico 11: Sobrevida em 30 dias em pacientes com candidemia e com ou sem hemodiálise, no período do estudo (N=88)	44
Gráfico 12: Sobrevida em 30 dias em pacientes com candidemia e com ou sem uso de corticoide, no período de estudo (N=96)	45

Lista de Fluxogramas

Fluxograma 1 – Seguimento dos pacientes com candidemia no ICHC, no período do estudo, com relação a coleta de hemocultura	38
---	----

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
1.1. Importância das infecções de corrente sanguínea (ICS) por <i>Candida sp</i>	14
1.2. Fatores de risco	15
1.3. Epidemiologia	15
1.4. Distribuição de espécies	16
1.5. Diagnóstico	19
1.5.1. Métodos dependentes de cultura	19
1.5.2. Métodos não dependentes de cultura	20
1.6. Tratamento	20
2. OBJETIVOS	23
3. MATERIAIS E MÉTODOS	24
3.1 Desenho do Estudo	24
3.2 Caracterização do Hospital	24
3.3 Critérios de Inclusão e Exclusão	25
3.4 Cálculo da Densidade de Incidência	25
3.5 Caracterização Clínica e Epidemiológica dos Pacientes	25
3.5.1 Dados demográficos	25
3.5.2 História Médica	26
3.5.3 Dados microbiológicos	27
3.6 Medidas Terapêuticas e Exames Complementares	27
3.7 Manejo de Dispositivos e Controle de Hemoculturas	28
3.8 Desfecho	28
3.9 Análise Estatística	28
4. RESULTADOS	30
5. DISCUSSÃO	47
6. CONCLUSÃO	58
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
8. ANEXOS	66

1. INTRODUÇÃO

1.1 Importância das infecções de corrente sanguínea (ICS) por *Candida sp*

As espécies de *Candida* são fungos de grande importância médica, visto que são agentes colonizadores do ser humano e, em determinadas condições, podem causar infecções, sendo importantes patógenos nosocomiais¹. O trato gastrointestinal de um adulto saudável pode abrigar espécies de *Candida* em 20-80% dos casos, assim como 20-30% das mulheres possuem esse fungo em sua microbiota vaginal. Na cavidade oral, a prevalência é entre 20-40% das pessoas².

Candidemia significa o isolamento de espécies de *Candida* na corrente sanguínea. Isso pode ocorrer de duas maneiras: pela via exógena ou endógena. A infecção exógena ocorre principalmente em pacientes com cateter venoso central (CVC) ou com nutrição parenteral (NPT), através da inoculação direta por contaminação dos dispositivos ou da solução que está sendo infundida. A segunda maneira seria infecção endógena, quando o fungo alcança a corrente sanguínea por translocação do trato gastrointestinal³, devido à quebra de barreira mucosa e desequilíbrio dos mecanismos de defesa locais².

Existem três cenários diferentes para candidíase hematogênica: candidemia, quando hemocultura é positiva para *Candida spp* sem evidência de infecção em outro órgão, candidíase aguda disseminada, que é a presença da fungemia associada a infecção em outro órgão e a candidíase crônica disseminada, uma forma clínica que ocorre em pacientes neutropênicos após recuperação de neutrófilos, formando lesões supurativas predominantemente em fígado e baço⁴.

A infecção de corrente sanguínea (ICS) por *Candida sp* pode vir acompanhada de sinais e sintomas sistêmicos, como febre, calafrios, hipotensão, taquicardia. Já a candidemia disseminada aguda pode envolver a pele em aproximadamente 8% dos casos, com nódulos ou pápulas eritematosas; pode haver envolvimento ocular em torno de 16%, e também envolvimento cardíaco, osteoarticular, renal e de sistema nervoso central (SNC) ¹. O envolvimento ocular

ocorre na forma de endoftalmite ou coriorretinite e os sintomas mais comuns são turvação visual, escotomas e dor. A fundoscopia pode revelar lesões algodonosas na retina e humor vítreo, hemorragia retiniana e uveíte⁵. A endocardite costuma ocorrer em pacientes com valva protética e nos usuários de drogas intravenosas e o rastreo é feito com ecocardiograma transtorácico (ECOTT) e/ou transesofágico².

1.2 Fatores de risco para infecção

Os fatores de risco que predispõe um paciente a desenvolver infecção por *Candida* estão presentes principalmente em pacientes gravemente doentes, tais como: exposição prévia a antibiótico de amplo espectro, extremos de idade, cirurgia abdominal, transplante de órgãos sólidos ou de células tronco hematopoiéticas, quimioterapia, neutropenia, mucosite, tempo prolongado de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), presença de dispositivos invasivos, nutrição parenteral total (NPT), pancreatite e malignidade hematológica ou tumor de órgão sólido^{1'6'7'8}.

1.3 Epidemiologia

Estudos epidemiológicos que avaliam incidência de ICS por *Candida* normalmente utilizam dois denominadores: a) base populacional (por 100.000 habitantes); b) número de admissões ou número de pacientes-dia. Os estudos brasileiros, na maioria das vezes, utilizam como denominador pacientes-dia ou admissões e estes serão utilizados neste estudo como comparadores.

O estudo conduzido por Kaur et al, analisou e comparou a incidência de ICS por *Candida sp* de países desenvolvidos com países em desenvolvimento (incluindo casuísticas do Brasil). Neste estudo, os países desenvolvidos apresentaram incidência que variou de 0.06 a 0.46 ICS/1000 pacientes-dia e de 0.21 a 3.8 ICS/1000 admissões⁹. Ainda no estudo de Kaur, dados brasileiros mostram 0.26 a 0.37 ICS/1000 pacientes-dia e 1.38 a 2.45 ICS/1000 admissões, revelando incidências maiores.

Se analisarmos somente pacientes em UTI, a incidência varia de 0.07 a 0.33 ICS/1000 pacientes-dia em países desenvolvidos, enquanto para países em desenvolvimento esta incidência varia de 2.2 a 2.3 ICS/1000 pacientes-dia⁹.

Dados do sistema de vigilância epidemiológica do estado de São Paulo, mostram que as espécies de *Candida* foram responsáveis por 10% das infecções da corrente sanguínea em UTIs adulto nos anos de 2019 e 2020. Em 2021, essa porcentagem passou para 8%, só perdendo para a *K. pneumoniae*, os Estafilococos coagulase-negativo, o *Acinetobacter baumannii* e o *S. aureus*, segundo dados da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo.

Em relação a mortalidade, as taxas são bem mais elevadas nos países em desenvolvimento, sendo 50-72.7% no Brasil, comparado com 19.6-52% nos países desenvolvidos⁷.

Com o advento da pandemia de COVID-19, houve um aumento do número de pacientes em unidades de terapia intensiva. Uma porcentagem dos pacientes com COVID-19 possui gravidade que requer acompanhamento em UTI, onde o risco de candidemia é alto. Dados epidemiológicos mostram que os pacientes de UTI com COVID-19 têm uma maior incidência de candidemia, resultando em maiores taxas de mortalidade em comparação com aqueles sem COVID-19¹⁰.

Estudos recentes, incluindo dados brasileiros mostram uma maior incidência de candidemia durante o período pandêmico, sugerindo que fatores de risco específicos podem estar envolvidos nesta complicação¹¹. Embora esses pacientes tenham menos fatores de risco relacionados a candidemia, como cirurgias e neutropenia, eles possuem mais fatores de risco agudos ligados aos cuidados com COVID-19, incluindo medicamentos imunossupressores e uso de dispositivos invasivos. Dada a alta mortalidade, é importante que a equipe de saúde permaneça vigilante e tome medidas proativas para prevenir a candidemia em pacientes com COVID-19¹².

1.4 Distribuição de espécies

Mais de 90% de todos os casos são causados por cinco espécies: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*, porém a distribuição varia geograficamente. Na América Latina existe um predomínio de *C. albicans*, de 43.6 a 51.8%, e em segundo lugar *C. parapsilosis*, muito provavelmente devido as falhas nas práticas de controle de infecção relacionados aos cateteres vasculares,

visto que esta espécie é relacionada a formação de biofilme e manipulação de dispositivos invasivos. Na Índia, a espécie que predomina é *C. tropicalis*, com 41.6% dos casos⁹. Percebe-se que nos países em desenvolvimento, as espécies de *Candida* não-*albicans* (CNA) que predominam são *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*. Um compilado de dados do ARTEMIS DISK mostra a evolução temporal da prevalência das espécies, de 1997 a 2007, com um aumento crescente na frequência dessas duas espécies. Por outro lado, ao analisar os países desenvolvidos, percebe-se um maior número de casos de *C. glabrata*, como é o caso dos Estados Unidos e alguns países da Europa, em que essa é a principal CNA. A principal nesses países continua sendo *C. albicans*¹³.

No Brasil, a espécie responsável pela maioria dos casos é a *C. albicans*, assim como em todo o mundo, mas isso vem mudando, uma vez que há um aumento do número de doenças causadas por espécies não-*albicans*^{1'2'3'6}. O estudo conduzido por Doi, et al, que reúne 16 centros brasileiros em todas as regiões do país, avaliou a incidências das espécies de *Candida*, e os achados foram: predomínio de *C. albicans* (34.3%) e entre as CNA, *C. parapsilosis* (24.1%) e *C. tropicalis* (15.3%)¹⁴.

C. albicans pode ser encontrada em todas as populações e em todas as faixas etárias e pode causar tanto infecções superficiais de pele e mucosa como infecções invasivas. É naturalmente susceptível a todos os antifúngicos usados, porém há relatos de alguns isolados com resistência a azólicos, principalmente após uso prolongado dessas drogas^{2'15}.

C. glabrata está entre segunda e terceira espécie mais isolada nos Estados Unidos, sendo frequente em pacientes idosos, oncológicos e com uso prévio de fluconazol⁶. É a espécie mais frequentemente detectada em receptores de células tronco hematopoiéticas³. Na América Latina, até 2005 não havia mais de 5-8% dos isolados, o que mudou nos últimos anos, chegando a mais de 10% dos casos. Mais de 50% dos isolados dessa espécie apresentam redução de sensibilidade ao fluconazol, enquanto 10-20% tem resistência².

Na América do Sul, incluindo Brasil, sul da Europa e Ásia, existe uma concentração de casos causados pela *C. parapsilosis*^{1'6}. Essa espécie é diretamente relacionada a dispositivos invasivos, como cateter venoso central, devido ao fato de

apresentar boa capacidade de formar biofilme. Uma característica importante se encontra no fato de essa espécie ser intrinsecamente menos susceptível às equinocandinas, apresentando uma concentração inibitória mínima (CIM) maior do que as demais¹². Em um estudo de revisão que analisou distribuição das espécies e perfil de sensibilidade na América Latina, incluindo Brasil, foi demonstrado uma resistência a fluconazol em 26.9% das *C. parapsilosis*¹⁶. Historicamente, as cepas de *C. parapsilosis* são sensíveis ao fluconazol que é a classe mais utilizada de antifúngicos e a única opção de tratamento oral amplamente disponível para candidemia. No entanto, estudos recentes a partir de 2018 têm relatado surtos em adultos causados por cepas resistentes ao fluconazol. Os surtos causados por estas cepas resistentes ao fluconazol estão associados a elevadas taxas de mortalidade e podem persistir apesar de estratégias rigorosas de controle de infecções¹⁷.

Em pacientes neutropênicos, *C. tropicalis* é a segunda ou terceira causa de candidemia, sendo comum no Brasil e Ásia²¹⁸. Essa espécie também apresenta alguns casos de resistência aos azólicos, como visto na revisão de da Matta, et al, que demonstrou resistência de 7.3% dos isolados¹⁶.

A espécie menos comum entre essas cinco citadas é a *C. krusei*, sendo mais encontrada em pacientes com malignidades hematológicas ou com alguma outra imunodeficiência grave. Sua grande peculiaridade é ser intrinsecamente resistente a fluconazol, podendo ser susceptível a voriconazol²⁶.

Há de se chamar atenção para espécie *C. auris* descrita pela primeira vez como agente de infecção em humanos, em 2009, após seu isolamento a partir de material do conduto auditivo externo de um paciente no Japão. Esta espécie é considerada um patógeno emergente porque, desde essa época, casos foram identificados em muitos países dos 5 continentes. O primeiro relato de caso de *C. auris* do Brasil foi de um isolado de ponta de cateter central retirado de um paciente internado em uma UTI adulto, de um hospital privado de Salvador, no estado da Bahia, devido a complicações da COVID-19. Em dezembro de 2021, um ano após o primeiro surto, foi confirmado um novo caso de *Candida auris* em amostra de urina de um paciente internado em um hospital filantrópico de Salvador-BA, caracterizando um novo surto. As medidas de precaução e controle foram implementadas pelo hospital e o surto foi controlado. Em janeiro de 2022, um

hospital de Recife-PE, notificou suspeita de surto e a confirmação ocorreu em 11/01/2022, caracterizando o terceiro surto de *C. auris* no Brasil¹⁹.

A *Candida auris* é um fungo emergente que representa uma grave ameaça à saúde global, pois pode causar infecções invasivas, que são associadas à alta mortalidade, pode ser multirresistente e levar à ocorrência de surtos em serviços de saúde²⁰.

1.5 Diagnóstico

1.5.1 Métodos dependentes de cultura

O padrão ouro para diagnóstico é cultura de sangue ou de outros fluidos estéreis, sendo positiva em 70-80% dos pacientes com candidemia⁶. Os métodos automatizados de cultura permanecem como o método mais utilizado para o diagnóstico. Aparelhos como Bactec 9240 e Bac/T Alert levam em torno de 14-72h para ter um resultado positivo⁷. A identificação das espécies de *Candida* é fundamental para guiar terapia, e existem diversos aparelhos comerciais e automatizados capazes de fazer a identificação destas leveduras, como Vitek, Microscan, Phoenix e também o MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization – Time of Flight), que é um método que utiliza espectrometria de massa.

A maioria das leveduras cresce usualmente em 48-72h, entre 25-37°C, e o meio básico para cultura de fungos é o ágar Sabouraud dextrose²¹. O aparecimento ocorre em torno de 3-4 dias, em formato de colônias de coloração branca à bege. Pela morfologia, se a levedura apresenta hifas hialinas e ramificadas, é sugestiva do gênero *Candida* e se desenvolver clamidósporos ou tubos germinativos é sugestiva de *Candida albicans*²². Para diferenciar as espécies de *Candida albicans* das não-*albicans* existem os meios de cultura específicos, como CHROMagar, que é utilizado para isolar e identificar presuntivamente as colônias, de acordo com morfologia e coloração das colônias, como por exemplo: *C. albicans* de cor verde, *C. krusei* de rosa rugosa, *C. tropicalis* em tom azul metálico, *C. parapsilosis* de cor rosa e lisa e *C. glabrata*, lilás²³. Essa metodologia é usada como triagem para separar espécies *albicans* de não *albicans*.

A *C. auris* pode ser, erroneamente, identificada como outras espécies de *Candida* ou outros gêneros mais incomuns na clínica médica, quando se utiliza métodos fenotípicos por análise morfológica e bioquímica, mesmo em sistemas comerciais, dependendo do fabricante e da versão do banco de dados. As espécies mais comumente erroneamente identificadas por estes sistemas e que merecem atenção são *C. haemulonii*, *C. lusitanae*, *C. famata*, *C. catenulata* e *C. duobushaemulonii*¹⁹.

1.5.2 Métodos não dependentes de cultura

Outras possibilidades diagnósticas incluem a dosagem de biomarcadores séricos, como o 1,3-β-D-glucana (BG), componente da parede celular de diversos fungos. Um valor de corte de 80 pg/mL apresenta sensibilidade de até 93% e especificidade de 94%, podendo chegar a 100%^{7,18}. Apesar de não distinguir uma candidíase invasiva de outra infecção fúngica, o uso desse marcador pode ser usado para guiar tratamento empírico devido ao alto valor preditivo negativo, que gira em torno de 73-100%^{7,24}.

Diferentemente da BG, um outro marcador é a manana (MN), um componente específico da parede celular da *Candida*, liberado na corrente sanguínea durante infecções invasivas. Porém, o anticorpo anti-manana tem uma depuração sanguínea rápida, diminuindo a sensibilidade do exame, que gira em torno de 57%, com uma especificidade de 97%^{6,18}. O valor de corte para o anticorpo gira em torno de acima de 10 AU/mL e para o antígeno acima de 125 pg/mL.

Ambos não são utilizados na prática médica.

1.6 Tratamento

O tratamento medicamentoso para candidíase invasiva baseia-se na utilização de três classes medicamentosas: poliênicos, equinocandinas e azólicos. Na classe dos poliênicos, existem as nistatinas, cujo uso é tópico e reservado para infecções superficiais e a anfotericina B, uma droga fungicida e lipofílica que se liga ao ergosterol da parede do fungo, formando poros aquosos que causam extravasamento de eletrólitos e lise celular¹. Existem três formulações usadas na prática clínica: desoxicolato, complexo lipídico e lipossomal. O principal efeito

adverso da formulação desoxicolato é a nefrotoxicidade, que pode acontecer em duas fases: azotemia inicial reversível, causado por vasoconstrição arterial aferente e tardiamente com lesão tubular. Na tentativa de minimizar esse dano, pode ser feita infusão de solução salina isotônica pré anfotericina ou utilizar as formulações lipídicas, que possuem menor nefrotoxicidade². Esse medicamento é ativo contra todas as espécies de *Candida*, sendo a resistência um evento raro.

A segunda classe utilizada são as equinocandinas, que possuem três representantes: micafungina, anidulafungida e caspofungina. O mecanismo de ação é a inibição da enzima 1,3- β -D-glucana sintase, produtora de BG, levando a danos na integridade da parede celular do fungo e sua ruptura. Portanto, é uma classe fungicida. Por agir estritamente na parede celular do fungo, os efeitos colaterais são minimizados e a droga é mais bem tolerada². Em relação a susceptibilidade, a *C. parapsilosis* é intrinsicamente menos susceptível às equinocandinas, tendo uma concentração inibitória mínima (CIM) mais elevada^{7,18}. Importante salientar que essa droga não deve ser usada para tratamento de infecções do trato urinário e de sistema nervoso central (SNC), por não possuir concentrações eficazes nesses sítios⁶.

Os azólicos atuam inibindo a enzima 14-alfa-demetilase, codificada pelo gene ERG11. Essa inibição causa depleção de ergosterol na membrana celular do fungo. Seu efeito é mais fungistático do que fungicida¹. Dentre os azólicos, temos os imidazólicos, cujo representante é o cetoconazol e os triazólicos. Os triazólicos são divididos em primeira geração (itraconazol e fluconazol) e segunda geração (voriconazol e posaconazol) ². Destes, o mais usado nas infecções por *Candida* é o fluconazol, que tem excelente biodisponibilidade nos tecidos e possui formulações endovenosas e orais. Os azólicos possuem eventos adversos, como hepatotoxicidade e interações medicamentosas, visto que são inibidores do citocromo P450⁶. O voriconazol pode ser uma opção nos casos de sensibilidade diminuída ou resistência ao fluconazol, apesar do voriconazol ter sido testado no cenário de candidemia e ter aprovação para tal, este medicamento tem sua melhor utilização nos casos de aspergilose, sendo raro o tratamento de candidemia com este medicamento.

Em relação ao tratamento medicamentoso, um dos maiores desafios inclui o início precoce do antifúngico, bem como escolha correta da droga, dose e duração

do tratamento⁷. Porém, o manejo de um paciente com candidemia envolve também outras variáveis, como solicitação de exames complementares e cuidados com CVC.

Considerando a importância destas infecções no Brasil, em termos de incidência e mortalidade e também com o advento da pandemia de COVID-19, decidimos atualizar e avaliar as características epidemiológicas, bem como os fatores de risco para mortalidade das infecções da corrente sanguínea por *Candida sp* no Instituto Central do HC-FMUSP, contribuindo então para o melhor entendimento da evolução desta infecção e assim poder estabelecer medidas de prevenção e terapêuticas para diminuir a mortalidade relacionada a esta infecção.

2. OBJETIVOS

- Analisar a epidemiologia das candidemias no Instituto Central do Hospital das Clínicas (ICHC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
- Analisar os fatores de risco para mortalidade das candidemias.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo retrospectivo, de vigilância laboratorial, baseado na análise de coleta de dados em prontuário, para determinação das características epidemiológicas, clínicas e microbiológicas dos episódios de infecção de corrente sanguínea por *Candida spp* (espécies variadas) documentados no Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), no período de 01 de janeiro de 2016 a 31 de dezembro de 2020.

Os dados referentes aos anos de 2016 a 2018 já foram coletados como parte de trabalho de conclusão do curso do programa de residência médica em Infectologia do Departamento de Moléstias Infeciosas e Parasitárias do HC-FMUSP. Para o projeto de mestrado aumentamos a casuística analisando os anos de 2019 e 2020, incluindo casuística de pacientes com infecção pelo SARS-Cov-2.

3.2 CARACTERIZAÇÃO DO HOSPITAL

O Instituto Central do HC-FMUSP é um hospital terciário, de ensino, com 910 leitos sendo 97 leitos destinados às Unidades de Terapia Intensiva. Também possui unidades de internação clínica e cirúrgica de diversas especialidades, bem como serviços de transplante de órgãos sólidos (rim e fígado) e de células tronco hematopoiéticas.

O instituto em questão sofreu uma alteração de funcionamento a partir de abril de 2020 com mobilização completa para o atendimento de pacientes com COVID-19, gradualmente aumentando o número de leitos de unidade intensiva e enfermaria voltados para estes pacientes. Durante o período de abril de 2020 até

setembro de 2020, o ICHC contou com 300 leitos de unidade de terapia intensiva e 600 leitos de enfermaria dedicados exclusivamente ao atendimento de pacientes com diagnóstico de COVID-19.

3.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos todos os pacientes internados no Instituto Central do HC-FMUSP que apresentaram, durante o período do estudo, pelo menos uma hemocultura positiva para *Candida spp.* Somente o primeiro episódio de candidemia foi considerado para caracterização clínica dos casos.

Foram excluídos os pacientes ambulatoriais, pacientes provenientes de outros institutos do complexo HC, pacientes internados na neonatologia, pacientes cuja cultura positiva foi apenas de sangue de cateter e pacientes que já internaram com diagnóstico de candidemia provenientes de outro serviço.

3.4 Cálculo da densidade de incidência

Baseado em estudos epidemiológicos calculamos a densidade de incidência de candidemia por 1000 admissões e por 1000 pacientes-dia utilizando como numerador o número de candidemias no período e como denominador pacientes-dia e admissões no mesmo período⁹.

Com esses cálculos, realizamos uma curva de incidência da ocorrência de candidemia ao longo dos anos no ICHC.

3.5 Caracterização clínica e epidemiológica dos pacientes

A coleta de dados foi feita de forma retrospectiva, a partir de resultados de hemoculturas positivas para *Candida spp.* fornecidas pelo setor de microbiologia do departamento do laboratório central (DLC). Dados epidemiológicos foram coletados

através da análise de prontuários e preenchidos em planilha do Excel, criada para esse propósito.

Os pacientes foram acompanhados durante sua internação desde a identificação da candidemia até a saída hospitalar (alta ou óbito).

Foi preenchida uma planilha com informações referentes a dados demográficos; história médica; fatores de risco para candidemia; dados microbiológicos; medidas terapêuticas e exames complementares; manejo de dispositivos e avaliação do desfecho clínico (se alta ou óbito durante a internação hospitalar).

3.5.1 DADOS DEMOGRÁFICOS

As variáveis documentadas nesta seção foram: idade e sexo.

3.5.2 História médica

Nesta seção, avaliamos as seguintes variáveis: data de admissão, doenças de base, fatores de risco e data da coleta da hemocultura positiva

As doenças de base identificadas foram: presença de diabetes mellitus, neoplasia ativa (sólida ou hematológica), imunodeficiência, doença pulmonar, doença cardíaca, doença renal crônica, doença do trato gastrointestinal (TGI), queimadura, transplante (órgão sólido ou medula óssea). Os critérios de definição para as doenças de base estão descritos no anexo 8.1

Os fatores de risco avaliados foram: em até 30 dias antes da candidemia incidente analisamos se houve cirurgia, cirurgia do TGI, pancreatite, uso de antibiótico por mais de dois dias e neutropenia (contagem de neutrófilos menor que 500 células/mm³). Em até 15 dias antes da candidemia foi avaliado internação em UTI, presença de nutrição parenteral total (NPT), presença de cateter venoso central (CVC), hemodiálise, ventilação mecânica (VM), uso de imunossupressor, uso de corticoide e/ou quimioterapia.

3.5.3 DADOS MICROBIOLÓGICOS

As variáveis desta seção incluem a identificação da espécie e o teste de sensibilidade das espécies de *Candida spp.* isoladas em hemoculturas.

O laboratório de microbiologia do DLC, ao receber um balão de hemocultura positiva, uma amostra é utilizada para coloração de gram e outra é semeada em meio Ágar sangue chocolate e incubado por 24-48h, período em que a maior parte das colônias crescem, podendo se estender um pouco mais em algumas espécies. Em seguida, semeia-se uma pequena porção de uma colônia na placa e cobre com 0.5 microlitro de ácido fórmico. Imediatamente após secar em temperatura ambiente, é acrescentado 1 microlitro de matriz (CHCA – ácido alfa-ciano-4-hidroxicinâmico) e então a placa é colocada no MALDI-TOF, que fará o processamento automatizado da amostra, utilizando um software para comparar a amostra investigada com uma base de dados.

Os testes de sensibilidade começaram a ser realizados de rotina somente a partir de 2019. Para espécies de *C. glabrata* é testado Anfotericina B, Fluconazol e Micafungina e para *C. krusei* é testado anfotericina B e Micafungina, através de método de E-test ou disco difusão, com pontos de corte baseados no CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). A análise de teste de sensibilidade para outras espécies é feita apenas quando solicitada pelo médico assistente.

Como não possuímos testes de sensibilidade do período todo, optamos por não realizar esta análise.

3.6 MEDIDAS TERAPÊUTICAS E EXAMES COMPLEMENTARES

Nesta seção, analisamos se os pacientes receberam tratamento antifúngico, qual a terapia instituída, por quanto tempo, se o esquema foi trocado, quanto tempo depois houve a troca e por qual motivo.

Em relação aos exames complementares, foi avaliado se os pacientes foram submetidos a fundo de olho e ecocardiograma para avaliação de endoftalmite e endocardite, respectivamente, a data e os resultados.

3.7 Manejo de dispositivos e controle de hemocultura

Foi avaliado se o cateter venoso central foi retirado, a data, se a ponta do cateter foi enviada para cultura e o resultado, bem como se houve documentação da negatificação da hemocultura, a data das coletas seriadas e o resultado, podendo assim verificar se a duração e o descalonamento do tratamento foram adequados.

3.8 Desfecho

Esta variável classificou o desfecho dos pacientes como alta ou óbito durante a internação hospitalar. Para análise dos fatores de risco para a mortalidade consideraremos a mortalidade em 30 dias após o diagnóstico de candidemia.

3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todas as informações referentes aos pacientes foram armazenadas em banco de dados utilizando-se o programa Excel 5.0.

A análise dos dados foi realizada através da frequência relativa e medidas de posição e dispersão. Para análise dos fatores de risco para mortalidade em 30 dias a análise inferencial das variáveis qualitativas utilizamos a determinação de associação utilizando o teste Qui-quadrado de Pearson (X^2) ou o Teste Exato de Fisher (TEF) quando a suposição para aplicar X^2 não for satisfeita. Para a análise das diferenças entre as médias das variáveis quantitativas utilizou-se o método ANOVA de um fator.

Os fatores potenciais relacionados à mortalidade foram comparados por análise bivariada e todos os fatores identificados por essa análise como significantes foram submetidos à análise multivariada, realizada pelo modelo de regressão logística múltipla. Para avaliar o efeito dos fatores prognósticos sobre a sobrevida foi

utilizado modelos de regressão que relacionam tempos de sobrevivência e covariáveis.

As variáveis independentes foram expressas através de sua razão de risco ("odds ratio" - OR) e os seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95% foram estimados. Todas as probabilidades de significância apresentadas foram do tipo bilateral e realizadas considerando um nível de significância de 0,05 ou 5,0 %.

O método de Kaplan-Meier foi utilizado para estimar a probabilidade de sobrevida em vários intervalos de tempo.

Os cálculos estatísticos foram realizados através do EPI-INFO versão 7.2 e do IBM SPSS Statistics versão 29.0.1.0.

4. RESULTADOS

4.1 Dados demográficos

No período do estudo, foram inicialmente incluídos 248 pacientes com hemoculturas positivas para *Candida sp*, porém 78 pacientes foram excluídos. Destes, 46 foram excluídos por terem hemoculturas coletadas apenas de cateter venoso central, sem hemocultura periférica pareada ou com hemocultura periférica negativa, 3 por serem pacientes ambulatoriais, 19 considerados candidemias admissionais (admitidos com diagnóstico de candidemia ou transferidos de outro serviço já em tratamento) e 10 por serem pacientes de outros institutos do complexo ou do berçário, resultando, portanto, em 170 episódios de candidemia para análise.

Destas, 99 (58.2%) ocorreram em indivíduos do sexo masculino e 71 (41.8%) do sexo feminino. A mediana de idade dos pacientes foi de 56 anos de idade (4-86 anos).

O tempo entre a admissão hospitalar e o episódio de candidemia foi muito variável, variando de zero (ou seja, pacientes que positivaram a hemocultura coletada na admissão) a 387 dias, com mediana de 15 dias. Dezesesseis (9.4%) dos pacientes apresentaram hemocultura positiva nas primeiras 72h da admissão.

4.2 Densidade de incidência

A densidade de incidência (DI) de candidemia por 1.000 admissões e por 1.000 pacientes-dia durante o período de estudo foi de 1.17/1000 admissões e de 0.17/1000 pacientes-dia. As DIs mês a mês durante o período do estudo encontram-se descritas nos Gráficos 1 e 2.

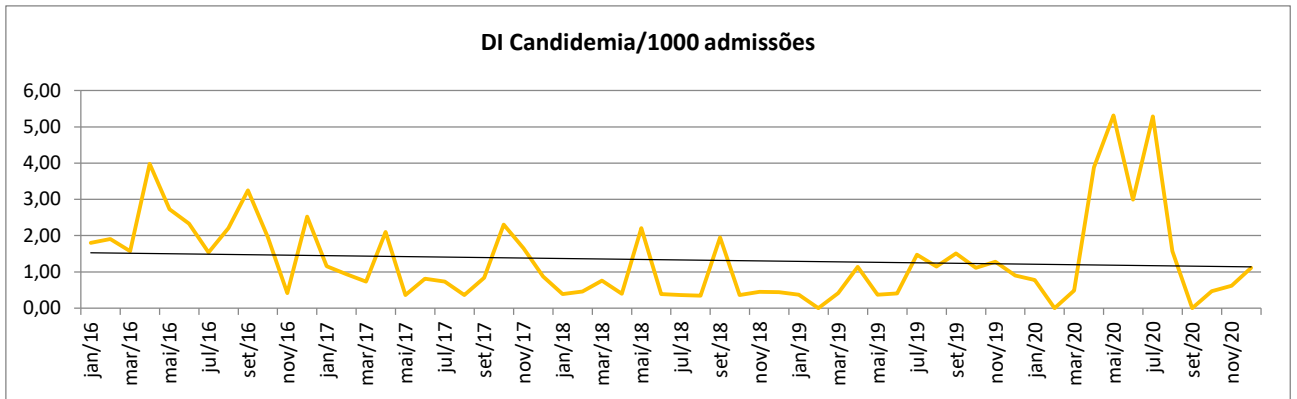


Gráfico 1: Densidade de incidência de candidemia por 1000 admissões no período do estudo

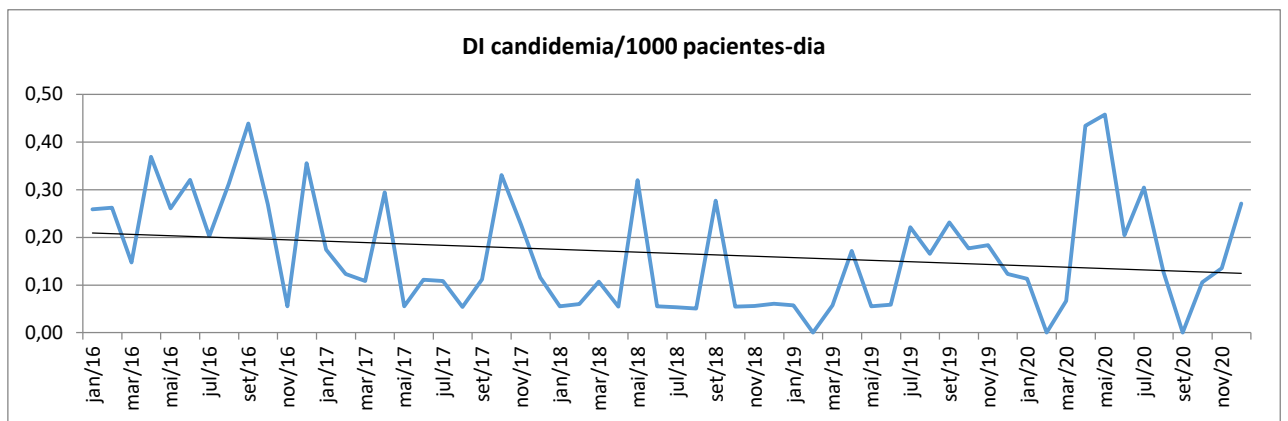


Gráfico 2: Densidade de incidência de candidemia por 1000 pacientes-dia no período do estudo

Considerando que em 2020, tivemos um período com mudança epidemiológica dos pacientes internados devido a pandemia de COVID-19, também realizamos uma análise das densidades de incidência por ano, conforme demonstram os Gráficos 3 e 4.

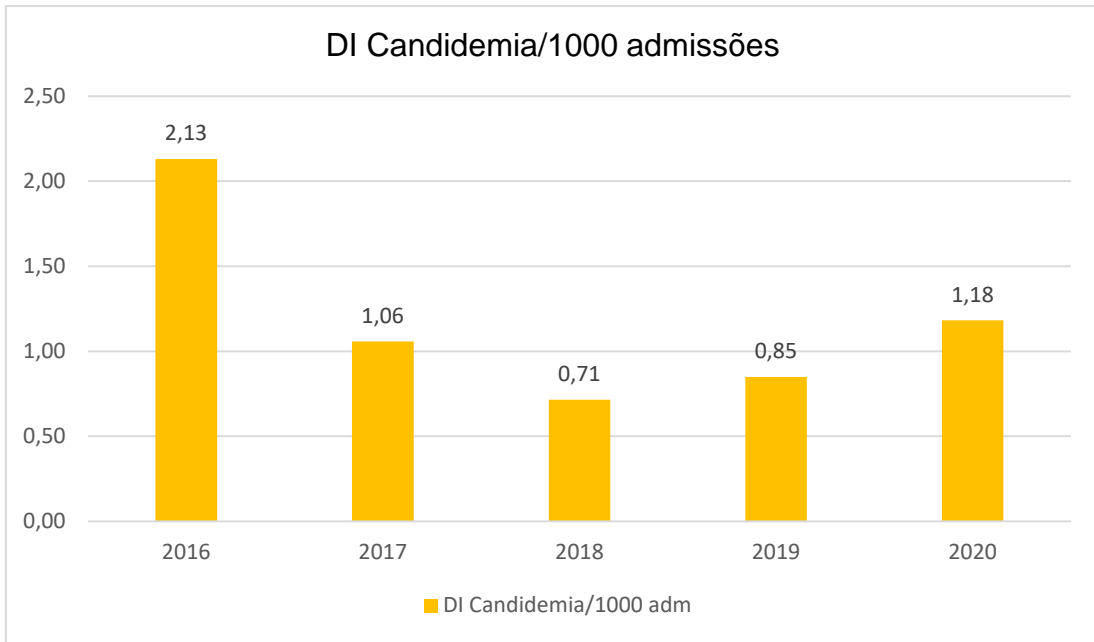


Gráfico 3: Densidade de incidência de candidemia por 1000 admissões por ano de estudo

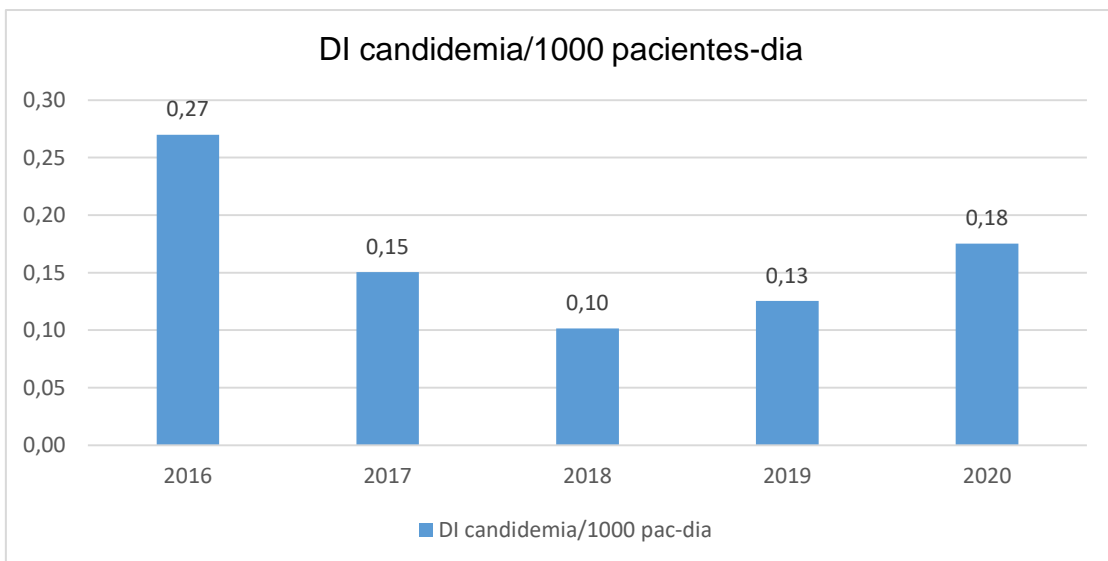


Gráfico 4: Densidade de incidência de candidemia por 1000 pacientes-dia por ano de estudo

Para avaliar se houve ascensão dos episódios de candidemia por *C. glabrata* realizamos uma densidade de incidência de candidemia por *C. glabrata* durante o período de estudo que se encontram descritas nos Gráficos 5 e 6.

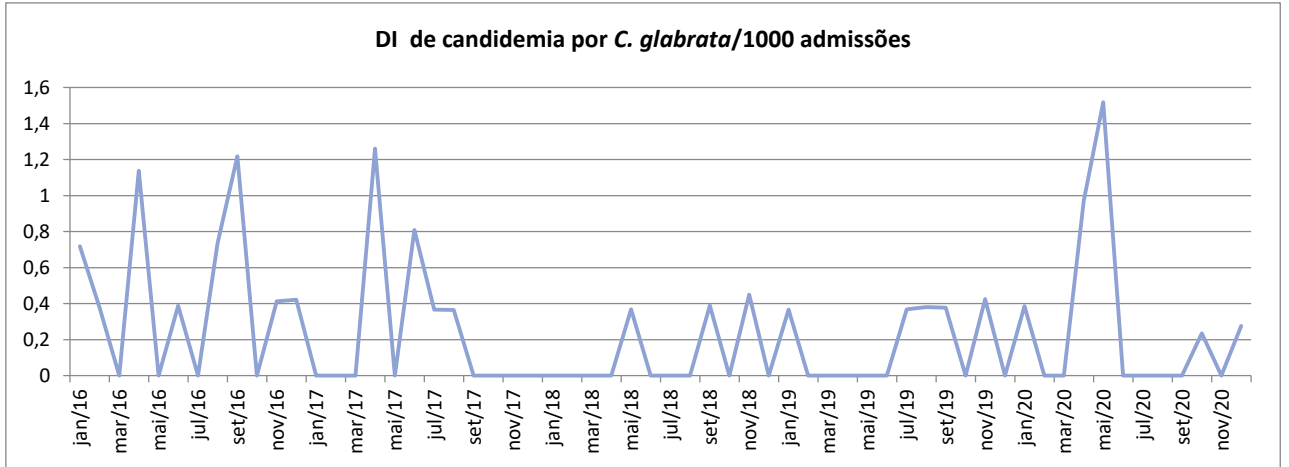


Gráfico 5: Densidade de incidência de candidemia por *C. glabrata* por 1000 admissões no período do estudo

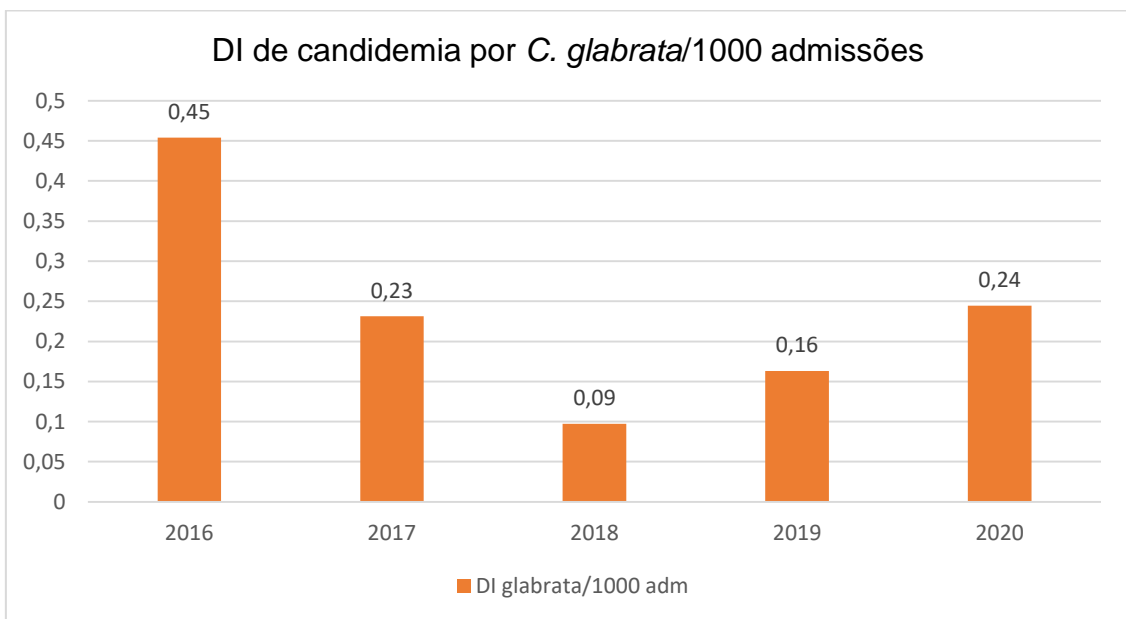


Gráfico 6: Densidade de incidência de candidemia por *C. glabrata* por 1000 admissões por ano de estudo

4.3. Características clínicas e condições de risco

A tabela 1 abaixo resume as características dos pacientes analisados, incluindo comorbidades e condições de risco associados à candidemia.

COMORBIDADES	N (%)
Doença Trato Gastrointestinal (TGI)	71 (41.7%)
Doença Renal Crônica	38 (22.3%)
Diabetes mellitus	44 (25.8%)
Doença Pulmonar	46 (27.0%)
Infecção por SARS-CoV-2	20 (11.7%)
Transplante	33 (19.4%)
Neoplasia	16 (9.4%)
Doença Cardíaca	21 (12.3%)
Imunodeficiência	11 (6.4%)
Queimadura	5 (2.9%)
CONDIÇÕES DE RISCO	N (%)
Cateter venoso central (CVC)	159 (93.5%)
Uso de antibiótico nos últimos 30 dias	155 (91.1%)
Internação em UTI	140 (82.3%)
Cirurgia	86 (50.5%)
Ventilação Mecânica	95 (55.8%)
Hemodiálise	88 (51.7%)
Uso de corticóide	96 (56.4%)
Cirurgia TGI	44 (25.8%)
Imunossupressores (ISS)	41 (24.1%)
Nutrição parenteral total (NPT)	34 (20.0%)
Neutropenia	8 (4.7%)
Pancreatite	8 (4.7%)

Tabela 1: Características clínicas e condições de risco encontradas nos pacientes com candidemia no ICHC, no período do estudo (N=170)

Em relação às neoplasias, foram encontrados diversos tipos, sendo: adenocarcinomas de trato gastrointestinal, próstata, cabeça e pescoço, linfoma não Hodgking, mieloma múltiplo, leucemia, neoplasia de pulmão, carcinoma hepatocelular, sarcoma de Kaposi e um cujo sítio primário foi indeterminado.

Entre os transplantes, a maioria encontrada foi hepático, com 15 casos (45.4%), seguido de 13 (39.3%) transplantes renais, dois de intestino (6.0%), um de

células tronco hematopoiéticas (3%), um duplo rim-coração (3%) e um duplo pâncreas-rim (3%).

Dos onze pacientes com imunodeficiência, sete apresentavam infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), um apresentava aplasia de medula, um possuía diagnóstico de lúpus e dois não apresentaram diagnóstico bem estabelecido.

Em relação a presença do dispositivo central, 132 (83%) eram cateter de curta permanência, incluindo cateter venoso central, cateter de diálise e cateter central de inserção periférica (PICC). O local de inserção mais comum foi em veias jugulares, com 75 (56.8%) e 24 (18.1%) dos casos com inserção em veias femorais.

4.4 Resultados microbiológicos

A análise microbiológica das espécies demonstrou oito espécies diferentes de *Candida sp*, sendo a mais comum *Candida albicans* (41.7%), seguida de *C. tropicalis* e *C. glabrata* na mesma proporção (20%). O gráfico 7 demonstra a frequência de cada espécie identificada.

Espécie Isolada	N (%)
<i>C. albicans</i>	71 (41.7%)
<i>C. tropicalis</i>	34 (20.0%)
<i>C. glabrata</i>	34 (20.0%)
<i>C. parapsilosis</i>	21 (12.3%)
<i>C. dubliensis</i>	4 (2.3%)
<i>C. haemulonii</i>	2 (1.1%)
<i>C. kefyr</i>	2 (1.1%)
<i>C. krusei</i>	2 (1.1%)

Tabela 2: Frequência das espécies de *Candida sp* isoladas em hemocultura no ICHC, no período do estudo (N=170)

4.5 Tratamento

Em relação ao tratamento, 118 pacientes (69.4%) foram submetidos a tratamento, 47 (27.6%) foram à óbito antes de iniciar qualquer terapêutica antifúngica e 5 (2.9%) não foram submetidos a tratamento, sendo que apenas um destes evoluiu a óbito em 30 dias. O motivo do não tratamento não foi avaliado.

A média de tempo para início do tratamento a partir da coleta da hemocultura foi de 3 dias, variando de -8 (ou seja, pacientes que estavam recebendo antifúngico empírico) a 19 dias.

Dos pacientes tratados, o antifúngico de escolha como terapia inicial foi equinocandina (anidulafungina e micafungina) em 71 (60.1%) dos casos, conforme mostra o gráfico 7.

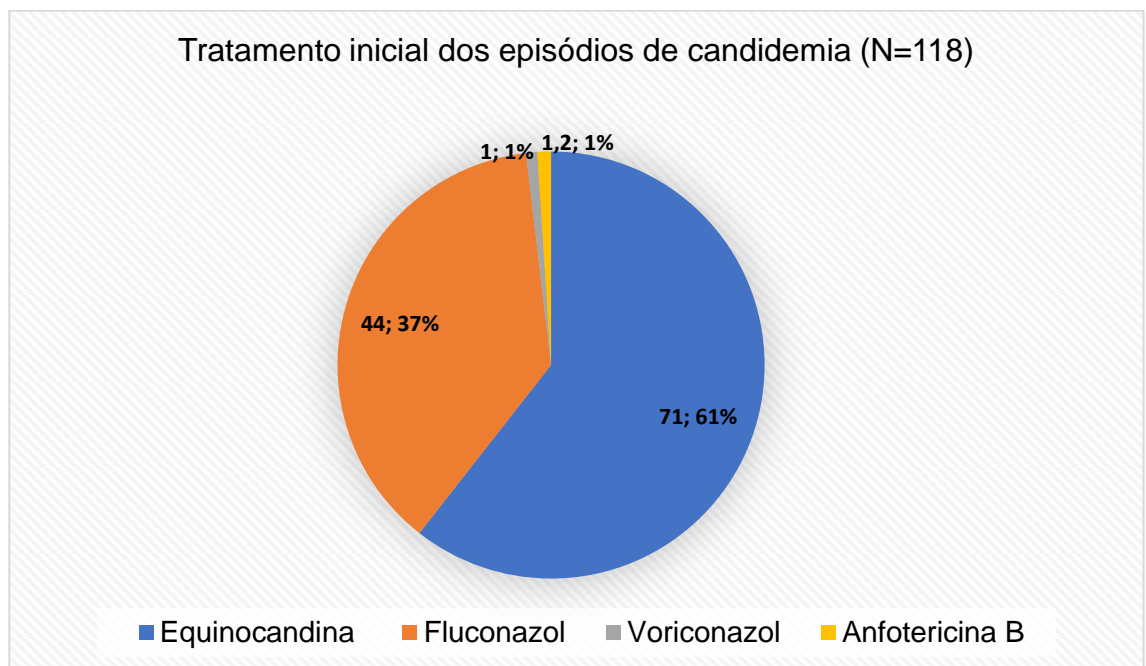


Gráfico 7: Esquema terapêutico inicial dos casos de candidemia no ICHC, no período do estudo (N = 118)

O gráfico 8 mostra, por ano, o número de tratamentos iniciados com fluconazol.

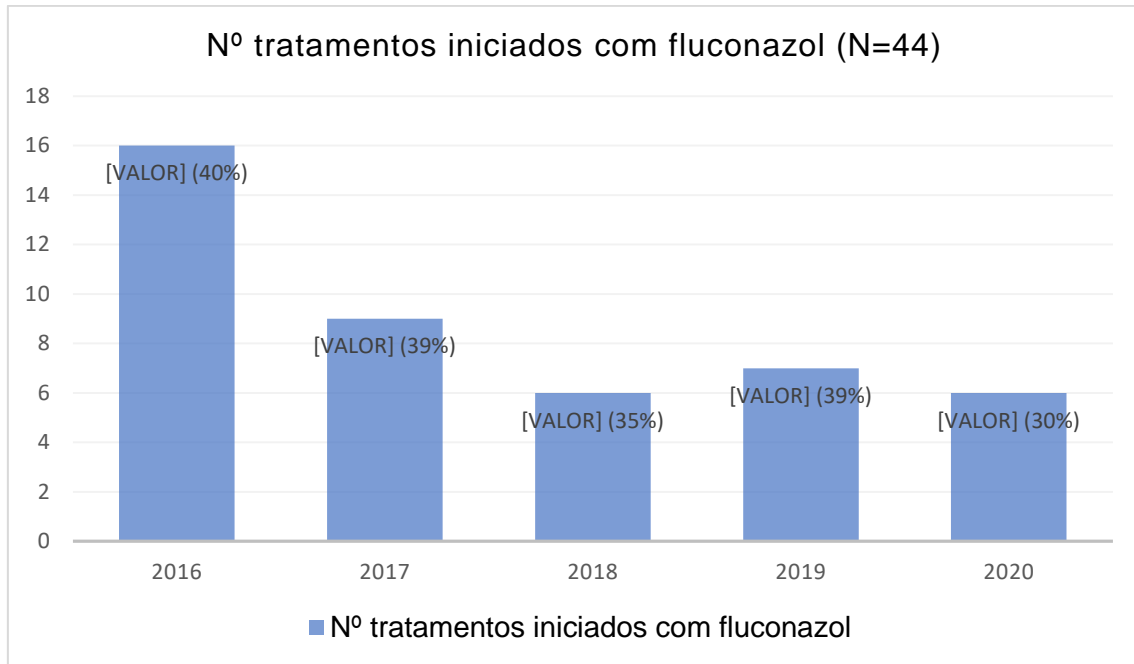


Gráfico 8: Distribuição do uso de fluconazol como terapêutica inicial nos casos de candidemia no ICHC, por ano, durante o período de estudo (N=44)

Desses seis casos que iniciaram tratamento com fluconazol em 2020, tivemos 4 *C. albicans*, 1 *C. glabrata* e 1 *C. kefyr*. Hemocultura de controle foi positiva em um caso, que foi o com isolamento de *C. glabrata*.

A mediana de tempo de tratamento foi de 14 dias, variando de 1 a 69 dias. Dentre os pacientes que tiveram troca de esquema, a mesma ocorreu em média 6 dias após início do tratamento.

Em relação às *C. parapsilosis*, dos 21 isolados dessa espécie, 17 receberam tratamento, sendo 10 (58.8%) iniciado com equinocandina, 6 (35.2%) com fluconazol e apenas 1 (5.8%) com anfotericina.

4.6. Manejo de cateter e hemoculturas de controle

Conforme demonstrado, 159 pacientes apresentavam algum dispositivo vascular central. Destes, 111 (69.8%) foram pacientes que iniciaram tratamento antifúngico. O restante foi excluído dessa análise por terem evoluído à óbito antes de iniciar terapêutica.

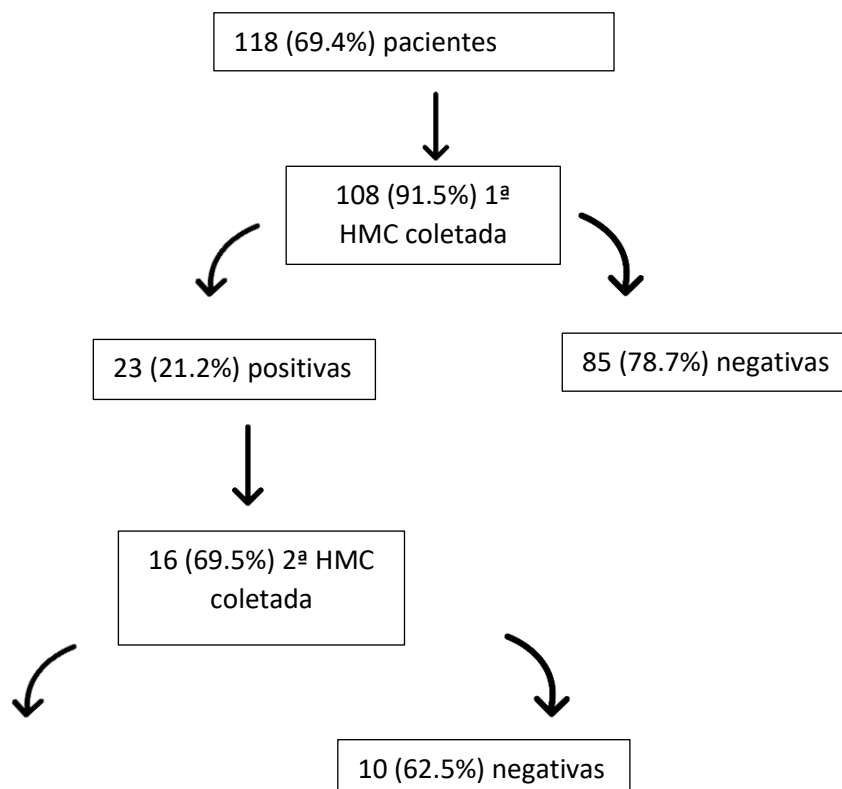
O dispositivo vascular foi retirado em 94 (84.6%) dos casos, sendo que em 84 (89.3%) a ponta do cateter foi enviado para cultura, com resultado positivo em apenas 33 (39.2%) destes. Em apenas 3 casos a espécie isolada na cultura da ponta do cateter foi diferente da espécie isolada na hemocultura periférica.

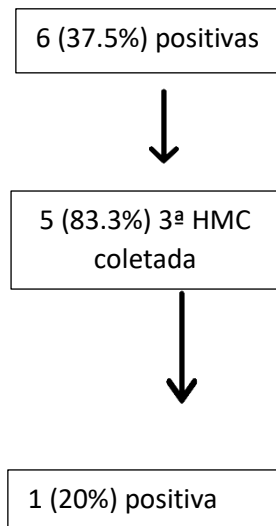
O tempo entre a candidemia e a retirada do cateter foi variou de 0 a 21 dias (mediana 2 dias), sendo zero a retirada simultânea com a coleta da hemocultura. Em 54 (57.4%) a retirada do cateter ocorreu em até 72h da hemocultura positiva.

Em relação a coleta de hemocultura controle para documentar negatificação microbiológica, nos 118 pacientes que foram submetidos a algum tratamento, 108 (91.5%) tiveram uma primeira coleta de hemocultura de controle, que ocorreu em média 4 dias após a coleta da primeira hemocultura com *Candida spp.* O resultado foi positivo em 23 (21.2%) destes casos.

Dentre todos os pacientes que coletaram uma primeira hemocultura controle, 83 (76.8%) foram submetidos a uma segunda coleta, com 10.8% de positividade. A coleta de uma terceira hemocultura de controle ocorreu em 47 (56.7%) dos casos, com 2.1% de positividade.

A evolução do seguimento de hemocultura de controle está descrita no fluxograma 1.





Fluxograma 1 – Seguimento dos pacientes com candidemia no ICHC, durante o período de estudo, com relação a coleta de hemocultura.

4.7 Exames complementares

4.7.1 Ecocardiograma

Dentre os 118 pacientes submetidos a tratamento, em 73 (61.8%) foi realizado ecocardiograma transtorácico (ECOTT) como triagem inicial para endocardite, com três resultados positivos para endocardite infecciosa (EI) e em 10 (8.4%) foi utilizado ECOTE para triagem, com um caso positivo para EI.

Dentre os pacientes que realizaram ECOTT como triagem com resultado negativo para EI, 10 (14.2%) foram submetidos a ECOTE, com dois resultados positivos para EI.

A incidência total de endocardite infecciosa foi de 6 (5,08%) casos.

Em relação aos pacientes com diagnóstico de EI, a idade média dos pacientes foi de 54 anos (14 – 67 anos), 50% do sexo masculino e em relação às comorbidades e fatores de risco mais comum, encontramos: 4 (66.7%) doença renal crônica, 4 (66.7%) doença do trato gastrointestinal, todos (100%) possuíam cateter venoso central, sendo 5 cateteres de curta duração e um de longa duração, 3 (50%) eram pacientes transplantados renais, 4 (66.7%) fizeram uso de corticóide, todos (100%) tiveram internação em UTI e todos (100%) fizeram uso de antibiótico.

Os seis pacientes com EI foram submetidos a tratamento, sendo 5 (83%) o tratamento inicial com equinocandina e um com fluconazol. Quatro (66.7%) pacientes tiveram troca de terapia, 3 escalonado para anfotericina B devido gravidade e 1 descalonado para fluconazol. O tempo médio de tratamento foi de 15 dias (12 – 30 dias). Em relação à coleta de hemoculturas, nenhum deles apresentou hemocultura positiva a partir da terceira coleta controle. Em 5 (83%) casos a ponta do cateter foi enviada para cultura, sendo positiva em todas. As espécies isoladas foram *C. albicans* em 5 (83.3%) dos casos e *C. kefyr* em 1 (16.7%).

Dos seis pacientes, 4 (66.7%) evoluíram a óbito, sendo 3 (50%) óbito em 30 dias da candidemia e nesses três casos o tratamento inicial foi com equinocandina.

4.7.2 Fundoscopia

Fundo de olho foi realizado em 81 (68.6%) dos 118 pacientes submetidos a tratamento com 2 (2.4%) casos de endoftalmite. Os pacientes com endoftalmite não apresentaram diagnóstico de endocardite. O tempo entre a candidemia e a fundoscopia variou de zero a 53 dias (mediana de 5 dias).

Em relação às endoftalmites, os dois pacientes com esse diagnóstico apresentavam cateter venoso central de curta duração, ambos foram submetidos à cirurgia, apresentavam doença pulmonar, fizeram uso de corticoide, estiveram internados em UTI e fizeram uso de antibiótico. Apenas um necessitou de hemodiálise e ventilação mecânica.

Os dois pacientes com endoftalmite foram submetidos a tratamento, um com equinocandina e um com fluconazol. O que utilizou equinocandina foi descalonado para fluconazol 10 dias após o início do tratamento.

O paciente que iniciou tratamento com fluconazol evoluiu à óbito oito dias após a data da candidemia e a espécie foi *C. albicans*. O segundo paciente teve sobrevida e a espécie isolada foi *C. tropicalis*.

4.8 Desfecho

Dentre os 170 episódios de candidemia, em 110 (64.7%) o desfecho foi mortalidade hospitalar, porém 93 (54.7%) corresponderam a mortalidade em 30 dias.

4.8 Fatores de risco para mortalidade

A análise bivariada dos fatores de risco para mortalidade em 30 dias está descrita na Tabela 3.

Variável	Óbito em 30 dias N=93 N(%)	Sobrevida em 30 dias N=77 N(%)	p
Dados Demográficos			
Sexo masculino	60 (64.5%)	39 (50.6%)	0.068
Idade (média em anos)	57.63	47.29	0.0001
Comorbidades			
DM	29 (31.1%)	15 (19.4%)	0.083
Neoplasia	10 (10.7%)	6 (7.7%)	0.511
Imunodeficiência	9 (9.7%)	2 (2.6%)	0.062
Doença Pulmonar	33 (35.5%)	13 (16.8%)	0.006
Infecção por SARS-CoV-2	15 (16.1%)	5 (6.5%)	0.052
Doença Cardíaca	17 (18.2%)	4 (5.2%)	0.010
Doença Renal Crônica	21 (22.5%)	17 (22.0%)	0.937
Doença Trato Gastrointestinal	33 (35.5%)	38 (49.3%)	0.068
Transplante	13 (13.9%)	20 (25.9%)	0.049
Queimadura	2 (2.1%)	3 (3.9%)	0.503
Condições de Risco			
Cirurgia	39 (41.9%)	47 (61.0%)	0.013
Cirurgia TGI	17 (18.3%)	27 (35.0%)	0.013
Nutrição Parenteral Total	13 (13.9%)	21 (27.2%)	0.031
UTI	85 (91.4%)	55 (71.4%)	0.0006
Hemodiálise	58 (62.4%)	30 (38.9%)	0.0024
Corticóide	62 (66.6%)	34 (44.1%)	0.0033
Pancreatite	5 (5.4%)	3 (3.9%)	0.651

Neutropenia	5 (5.4%)	3 (3.9%)	0.651
Imunossupressor	23 (24.7%)	18 (23.3%)	0.837
Uso prévio de Antibiótico	90 (96.7%)	65 (84.4%)	0.0048
Dispositivos			
Presença de CVC	87 (93.5%)	72 (93.5%)	0.991
Presença de Ventilação Mecânica	63 (67.7%)	32 (41.5%)	0.0006
Microbiologia			
Tempo entre admissão e candidemia (dias)	23.03	22.84	0.957
<i>C. albicans</i>	39 (41.9%)	32 (41.5%)	0.960
<i>C. tropicalis</i>	24 (25.8%)	10 (12.9%)	0.038
<i>C. glabrata</i>	18 (19.3%)	16 (20.7%)	0.817
<i>C. parapsilosis</i>	5 (5.4%)	16 (20.7%)	0.0024
Outras <i>Candidas</i> não- <i>albicans</i>	7 (7.5%)	3 (3.9%)	0.318
Tratamento			
Tratamento inicial com equinocandina	28 (30.1%)	43 (55.9%)	0.901
Tratamento inicial com azólicos	17 (18.2%)	28 (36.3%)	0.833
Tempo entre candidemia e início de tratamento (média em dias)	2.28	3.77	0.009
Descalonamento para fluconazol	3 (3.2%)	18 (23.8%)	0.010
Manejo de dispositivo			
Retirada de CVC	52 (55.9%)	60 (77.9%)	0.208
Tempo entre candidemia e retirada de CVC (média em dias)	2.47	5.06	0.009
Complicações			
Endocardite infecciosa	3 (3.2%)	3 (3.9%)	0.814
Endoftalmite	1 (1.0%)	1 (1.3%)	0.893

Tabela 3: Análise bivariada dos fatores de risco para mortalidade em 30 dias dos pacientes com candidemia incluídos no estudo (N=170)

A tabela 4 abaixo traz a análise multivariada dos fatores de risco para mortalidade em 30 dias.

Tabela 4: Análise multivariada dos fatores de risco para mortalidade em 30 dias dos pacientes com

Variável	OR	IC 95%	p
Idade (média em anos)	1.03	1.01 – 1.06	0.007
Doença Cardíaca	7.51	1.48 – 37.9	0.015
Transplante	0.16	0.03 – 0.73	0.018
Hemodiálise	3.68	1.28 – 10.57	0.015
Corticóide nos últimos 30 dias	2.83	1.01 – 7.92	0.047
Descalonamento para fluconazol	0.15	0.03 – 0.81	0.028
Tempo entre candidemia e retirada de CVC (média em dias)	0.84	0.73 – 0.96	0.01

candidemia incluídos no estudo.

OR = Odds Ratio; IC 95 = Intervalo de Confiança de 95%

4.9 Curvas de sobrevida

As curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para as variáveis com fator de risco na análise multivariada para mortalidade estão descritas nos gráficos 9 a 12.

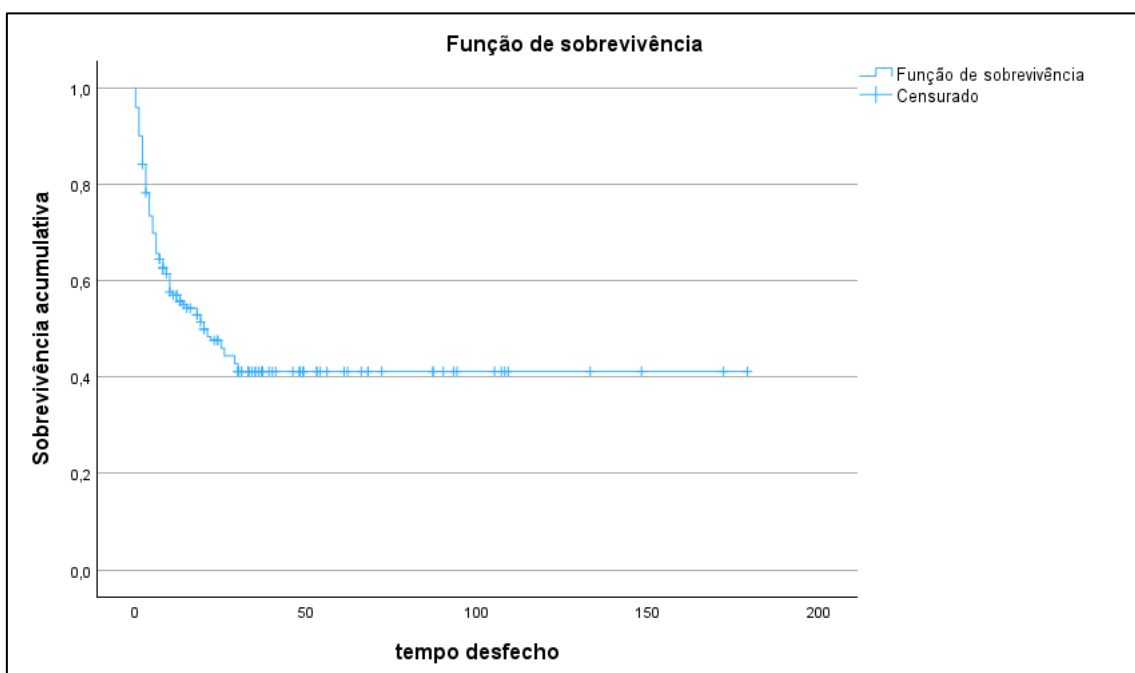
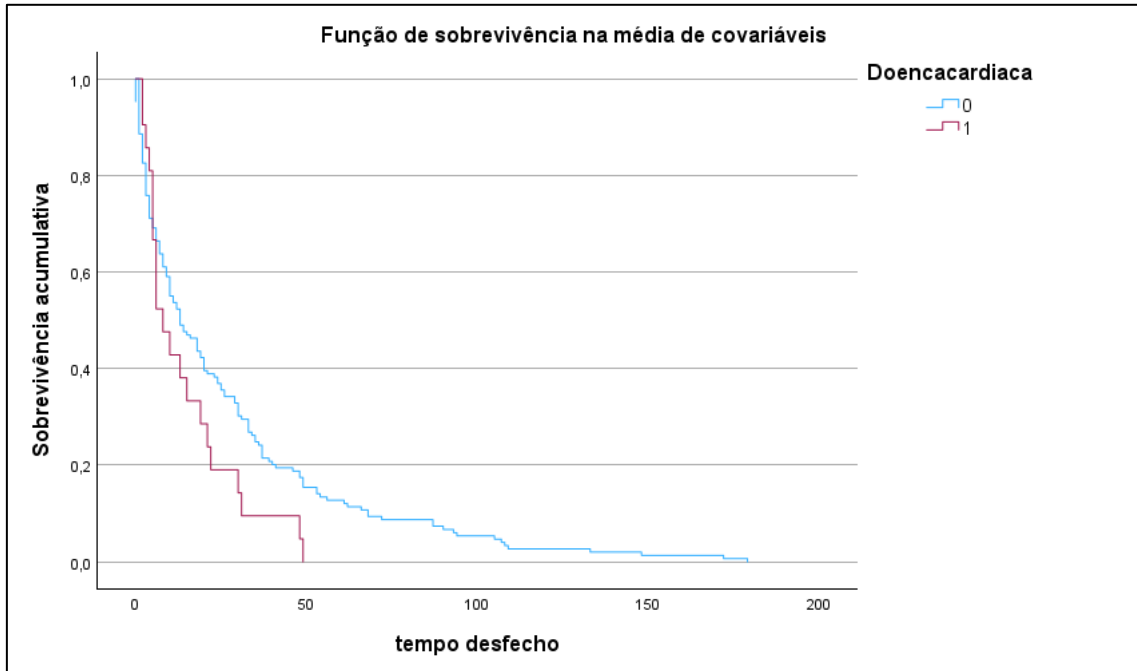


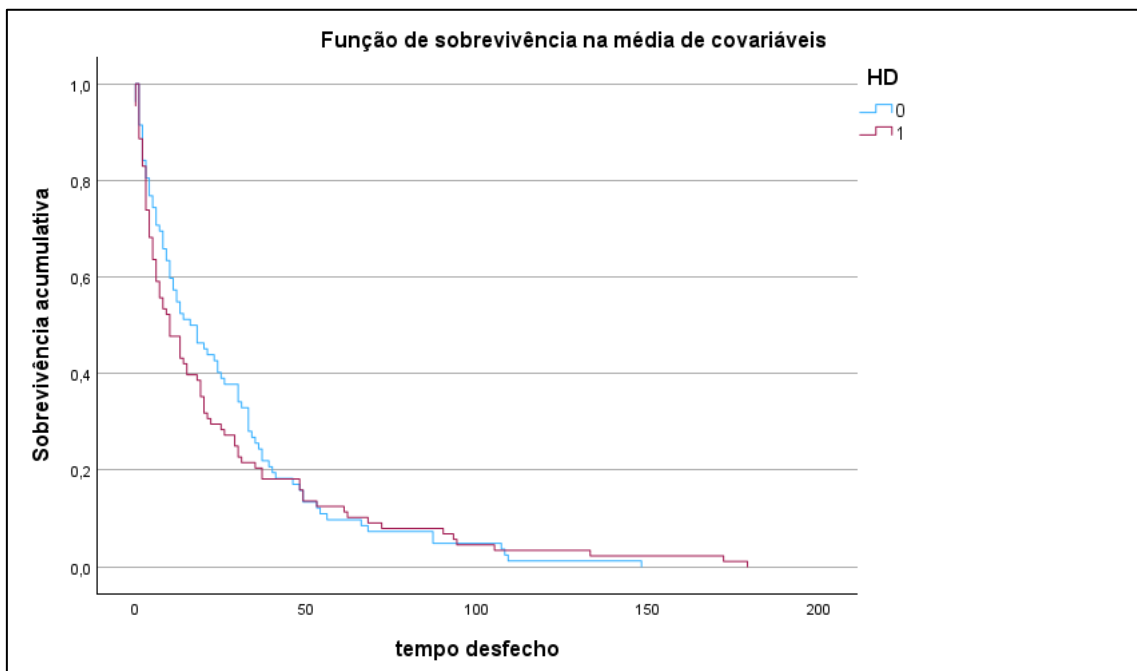
Gráfico 9: Curva de sobrevida em 30 dias de pacientes com candidemia incluídos no estudo



0=doença cardíaca não

1= doença cardíaca sim

Gráfico 10: Sobrevida em 30 dias em pacientes com candidemia e com ou sem doença cardíaca, no período do estudo (N=21)

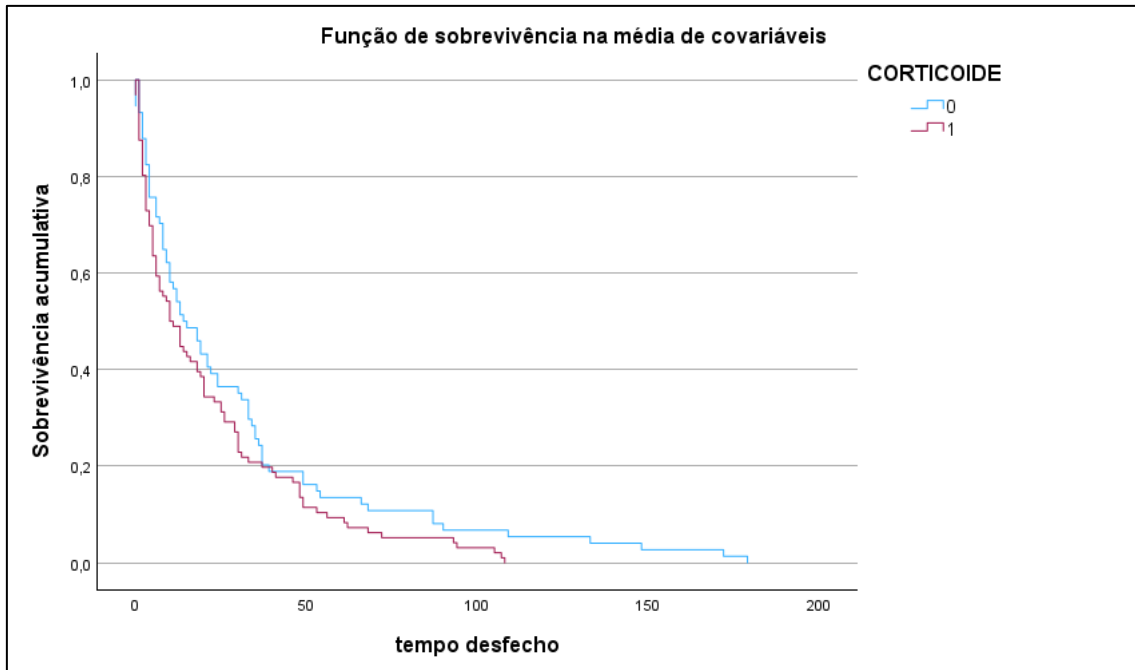


HD = hemodiálise

0=hemodiálise não

1=hemodiálise sim

Gráfico 11: Sobrevida em 30 dias em pacientes com candidemia e com ou sem hemodiálise, no período do estudo (N=88)



0= corticoide não

1=corticoide sim

Gráfico 12: Sobrevida em 30 dias em pacientes com candidemia e com ou sem uso de corticoide, no período de estudo (N=96)

5. Discussão

Durante o período do estudo obtivemos 248 pacientes com diagnóstico de candidemia que poderiam ser analisados em relação as características epidemiológicas e clínicas. Entretanto, chama a atenção o número de pacientes que preencheram os critérios de exclusão (N=78; 31%) e que possuíam apenas cultura positiva de dispositivo venoso (46; 18,5%), sendo 13 (28.2%) com coleta apenas do dispositivo vascular, sem coleta de hemocultura periférica pareada e 33 (71.8%) com hemocultura periférica pareada negativa.

Vale ressaltar que a prática de coleta de sangue apenas do dispositivo vascular sem coleta de hemocultura periférica dificulta o diagnóstico de infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter, devendo ser incentivada a coleta da hemocultura periférica pareada ao se coletar cultura de sangue de cateter²⁴. Além disso, hemoculturas coletadas no momento da passagem do dispositivo vascular por vezes podem ser cadastradas como cultura de sangue de cateter, a depender de como o médico assistente sinalizou no pedido de exame. Porém, em 71,8% dos casos, tratava-se provavelmente de colonização do cateter venoso central.

A distribuição por sexo foi semelhante, porém a média de idade encontrada foi de 56 anos, denotando a população adulta jovem atendida no Instituto Central. A média de idade da população com candidemia encontrada em dois estudos brasileiros foi menor^{26,27}, porém em estudo conduzido por Doi, et al a idade média encontrada foi exatamente a mesma da nossa casuística¹⁴.

A mediana de tempo para o aparecimento da candidemia foi de 15 dias, corroborando o fato desta infecção ser considerada hospitalar. Entretanto, 16 (9.4%) dos pacientes apresentaram candidemia nas primeiras 72 horas da internação, o que poderia representar uma infecção comunitária ou relacionada a assistência à saúde em pacientes com fatores de risco, como renais crônicos dialíticos²⁸. Metade desses pacientes com candidemia em 72h apresentavam algum dispositivo vascular de longa duração, como permcath ou port-o-cath.

Com relação a densidade de incidência (DI) de candidemia, encontramos em nosso estudo 1.17/1000 admissões e 0.17/1000 pacientes-dia. Estudo conduzido na nossa instituição durante o período de 1999 a 2006 mostrou densidade de incidência de 0.39 a 0.83/1000 pacientes-dia e posteriormente um outro estudo analisando somente o ano de 2006 demonstrou densidades de incidência de 1.85/1000 admissões e 0.27/1000 pacientes-dia ^{29,30}. Após 10 anos, nosso estudo demonstra uma diminuição na DI (de 0.83 para 0.17/1000 pacientes-dia e 1.85 para 1.17/1000 admissões). Essa redução pode estar relacionada a uma melhoria nos cuidados com cateteres vasculares e houve uma mudança do serviço de Oncologia hematológica e TCTH em 2017 para outro Instituto durante uma reforma. O serviço de TCTH após a reforma retornou ao ICHC, porém a Oncologia hematológica permanece em outro Instituto do complexo.

Comparando a nossa incidência com países desenvolvidos e países em desenvolvimento (incluindo Brasil) nossa DI está bem abaixo⁹. Segundo o trabalho de Kaur, nos EUA a DI para cada 1000 admissões é de 0.30 e para cada 1000 pacientes-dia é de 0.46. Já na Europa, a DI varia de 0.03 a 0.44/1000 pacientes-dia e no Brasil essa variação é de 0.26 – 0.37⁹.

Ao analisarmos a evolução temporal, havia uma tendência de queda na incidência de casos até início de 2020, que coincide com o período da pandemia de COVID-19. Este aumento foi notado nos gráficos de DI utilizando ambos os denominadores. Vários estudos foram publicados correlacionando COVID-19 com o aumento dos casos de candidemia. Um estudo grego mostrou que a incidência de candidemia por 100 admissões no período pré-pandêmico foi de 5.2 e no período pandêmico esse valor foi de 33.6/100 admissões³¹.

Em 2020, a DI de candidemia em nossa casuística foi de 1.18/1000 admissões e 0.18/1000 pacientes-dia. Um estudo turco mostrou uma DI de 1.6/1000 admissões durante sete meses do ano de 2021³². No Brasil, Pasqualotto, et al, compararam a incidência de candidemia em pacientes com e sem diagnóstico de COVID-19 em dois hospitais e o resultado foi um aumento na DI por 1000 pacientes-dia de 1.43 (hospital 1) e 1.15 (hospital 2) em pacientes sem COVID-19 para 11.83 (hospital 1) e 10.23 (hospital 2) em pacientes com a infecção³³. Outra casuística brasileira comparou um período pré pandêmico com um período pandêmico no ano

de 2020 e obteve como resultado um aumento na DI de candidemia de 1.54/1000 pacientes-dia para 7.44/1000 pacientes-dia³⁴.

O uso prévio de corticoide é considerado fator de risco para infecções fúngicas, sobretudo em casos de aspergilose pulmonar. Para candidemia também há relatos de corticóide como fator de risco³⁵. Considerando que a administração de corticoide é medida terapêutica eficaz para tratamento de pacientes com COVID-19 que necessitam de suporte de oxigênio, é de se esperar um aumento na DI de candidemia nesses pacientes³⁶.

Entretanto, esse aumento demonstrado é multifatorial. Primeiramente, existem as questões relacionadas a gravidade dos pacientes com COVID-19 e que configuram fatores de risco para candidemia, como maior tempo de permanência em UTI, presença de comorbidades, necessidade de hemodiálise e uso de antimicrobianos de amplo espectro^{37,38}. Em segundo lugar, muitos hospitais durante vários meses foram centros de atendimento exclusivo para COVID-19, o que levou a uma redução no número total de admissões, reduzindo os denominadores para cálculo de densidade de incidência³⁴. E em terceiro, a sobrecarga de trabalho dos profissionais de saúde e escassez de recursos humanos que pode contribuir para uma menor adesão as práticas de controle de infecção³⁹.

Ressalta-se que a nossa casuística não contempla os anos de 2021 e 2022, onde ainda recebíamos grande contingente de pacientes com COVID-19, porém o Instituto Central do Hospital das Clínicas já não era mais exclusivo para atendimento destes pacientes.

A análise das comorbidades mostra doença do TGI como a mais prevalente seguido de doença renal crônica (DRC) e diabetes, enquanto neoplasia se encontra em sétimo lugar na nossa casuística. Esses dados são encontrados de forma variada na literatura, uma vez que neoplasia/tumores sólidos aparecem com maior frequência em diversos trabalhos. Um estudo multicêntrico realizado no Brasil entre 2007 e 2010 apresentou neoplasia como a comorbidade mais frequente (32.1%), seguido de doença do TGI (18.9%). Doença renal crônica teve baixa prevalência quando comparado com nosso estudo (6.5% vs. 27.8%)¹⁴. Da mesma forma, um estudo argentino de centro único identificou a presença de neoplasia sólida como a comorbidade mais frequente (23.8%), seguido de diabetes, doença renal crônica e

doença do TGI⁴⁰. Um trabalho multicêntrico italiano mostrou maior prevalência de tumores sólidos em pacientes com candidemia admitidos em hospitais terciários, seguido de doença cerebrovascular, diabetes e DRC⁴¹.

Segundo o consenso de doenças infecciosas da sociedade americana de transplantes de órgãos sólidos, infecção por *Candida sp* é a infecção fúngica invasiva mais comum em transplante de órgão sólido (exceto pulmão) ⁴². Nossa casuística apresentou 33 (19.4%) transplantados, sendo 32 transplantes de órgãos sólidos e apenas 1 (3%) transplante de células tronco-hematopoiéticas (TCTH). Isso pode ser explicado pelo fato de que no serviço de TCTH da instituição, os pacientes recebem profilaxia antifúngica com fluconazol e/ou posaconazol durante o período de neutropenia, que é quando existe o maior risco de desenvolver infecção, e há uma intensa vigilância e cuidado com dispositivos invasivos, evitando assim as infecções relacionadas a cateteres. Em relação aos transplantes de órgãos sólidos, 45.4% foram transplantes hepáticos e esses pacientes recebem em nosso serviço antifúngico em algumas situações, como hepatite fulminante, re-transplante e em casos de necessidade de hemodiálise, que são situações que aumentam o risco para candidemia.

Os principais fatores de risco encontrados foram presença de CVC e uso de antibiótico nos últimos 30 dias. Assim como as comorbidades encontradas, esses fatores são classicamente associados a candidemia e isso é corroborado em diversos estudos ^{14'29'43}. O uso de corticoide aparece em 56.4% dos casos durante todo o período desse estudo, sendo que no período pré-COVID-19 esse valor foi de 53.9% e no ano de 2020 aumentou para 68.9%.

Em relação a distribuição das espécies, encontramos 41.7% de prevalência de *C. albicans* e 58.3% de *Candida não-albicans*. Quando analisamos as espécies não-albicans encontramos 20% de *C. glabrata*. Ao comparamos esse dado com casuísticas da mesma instituição, encontramos um aumento na prevalência dessa espécie. Série histórica que analisou os episódios de candidemia de 1999 a 2006 encontrou 1% de *C. glabrata*, seguido por um outro estudo apenas no ano de 2006 que encontrou 6.6% dessa espécie ^{29'30}. Um estudo publicado em um hospital público de São Paulo de 1994 a 2004 apresentou prevalência de 4.4% de *C. glabrata* ⁴⁴.

Estudos brasileiros mais antigos mostram uma prevalência menor dessa espécie, como em duas casuísticas publicadas por Colombo, et al, em 2003 e 2006 com prevalência de *C. glabrata* de 4.5% e 4.9%, respectivamente ^{45,46}. Em 2007, um trabalho publicado por da Matta contemplando quatro centros de São Paulo entre 1995 e 2003 trouxe uma prevalência de 4.4% dessa espécie ⁴⁷. Em Porto Alegre, Pasqualotto, et al, publicaram em 2008 um estudo que mostrou um aumento temporal das espécies de *C. glabrata*, sendo de 3.5% (1995 a 2003) para 10.6% (2005 a 2007) ⁴⁸. Em Cuiabá, um estudo de 2006 a 2011 mostrou incidência de 5.3% ⁴⁹.

Mais recentemente, podemos encontrar casuísticas que refletem esse aumento de *C. glabrata*. Moretti, et al, publicaram em 2013 um estudo realizado na Universidade de Campinas mostrando 11.2% dessa espécie entre 2006 e 2010 ⁵⁰. Doi, et al, analisaram 16 centros públicos e privados de 2007 a 2010 e encontraram uma prevalência de 10.2% de *C. glabrata* ¹⁴. Um estudo na cidade de Uberlândia, entre 2009 e 2016 demonstrou prevalência de 8.5% ⁵¹. Rodrigues, et al, analisou 22 hospitais públicos do estado de São Paulo entre 2017 e 2018 e demonstrou 9.7% de *C. glabrata*⁵². Agnelli realizou um estudo em São Paulo comparando dois períodos, 2010-2011 e 2017-2018 e encontrou 13.3% e 13%, respectivamente ⁵³.

O aumento da candidemia por *C. glabrata* é classicamente correlacionado com o uso de azólicos como profilaxia ou como terapia empírica, principalmente em UTIs, baseado nos escores de *Candida*. Em nosso estudo não correlacionamos o consumo de fluconazol com o aumento da incidência dessa espécie. O uso profilático de azólicos no cenário de transplante é realizado para TCTH durante a neutropenia, no transplante renal não é feito de rotina o uso profilático e no transplante hepático somente em situações específicas, como hepatite fulminante, retransplante e paciente em hemodiálise. Assim, acreditamos que o aumento da prevalência de *C. glabrata* não se deve ao uso inadequado, ou até mesmo indiscriminado, de fluconazol profilático/empírico, mas sim relacionado a mudança epidemiológica como descrito nos estudos acima. O achado de 20% das

candidemias sendo causadas por *C. glabrata* implica na mudança na terapia empírica, que com essa porcentagem não deverá ser feita com fluconazol.

Outro fator importante a ser considerado em nosso estudo foi que o aumento na DI das candidemias no ano de 2020 veio acompanhado de um aumento na DI de *C. glabrata*. Isso pode estar relacionado ao maior uso de antimicrobianos e ao uso de antifúngico empírico no contexto de gravidade dos pacientes com COVID-19. Por não termos analisado os anos subsequentes da pandemia, não podemos analisar se a linha de tendência manteve em ascensão.

Em nosso estudo não houve a possibilidade de realizar testes de sensibilidade dos antifúngicos nas amostras isoladas. O teste de sensibilidade aos antifúngicos não é realizado de maneira rotineira, sendo recomendado em estudos epidemiológicos ou nos casos de falência ou má resposta terapêutica ⁵⁴.

A resistência das cepas de *C. parapsilosis* a azólicos é uma condição ameaçadora, com altas taxas de mortalidade e que leva a uma limitação terapêutica, principalmente em relação a disponibilidade de medicamentos via oral. Diversos estudos vêm documentando surtos de cepas resistentes para esta espécie. Em 2023 foi publicado um artigo mostrando a distribuição mundial de cepas de *C. parapsilosis* com resistência a fluconazol, um evento que era incomum, mas que vem aumentando progressivamente ao longo dos anos. Nessa análise, o Brasil se encontra com uma prevalência de resistência entre 10-20% ⁵⁵. Diabetes foi visto no Brasil como condição de risco independente para candidemia por *C. parapsilosis* resistente a fluconazol ⁵⁶.

A pandemia de COVID-19 também teve impacto na resistência aos azólicos. Alguns estudos mostram um aumento na resistência nas cepas de *C. parapsilosis* ^{39,57}. Uma casuística grega publicada em 2022 comparando período pré pandêmico com período pandêmico mostrou aumento da resistência ao fluconazol em espécies de *C. parapsilosis* de 31% para 48.4% ⁵⁸.

Considerando esses dados, infecções de corrente sanguínea por essa espécie de *Candida* merece atenção especial em relação ao antifúngico utilizado, visto que a *C. parapsilosis* possui concentração inibitória mínima (CIM) aumentada para equinocandinas e se houver resistência a azólicos, poderemos ter limitações no

tratamento. Como não realizamos testes de sensibilidade, não temos como avaliar o perfil de sensibilidade das cepas de *C. parapsilosis* no ICHC.

Algumas espécies pouco comuns como causa de candidemia foram identificadas nessa casuística: *C. dubliensis* (2.3%), *C. haemulonii* (1.1%) e *C. kefyr* (1.1%). Isso se deve ao advento do MALDI-TOF que possibilita a identificação de espécies pouco frequentes na prática clínica. Uma preocupação crescente globalmente é em relação a *C. auris* devido ao seu perfil de sensibilidade reduzido e a identificação errônea da espécie por aparelhos automatizados ⁵⁹. Essa espécie tem uma proximidade filogenética com a *C. haemulonii*, mas por termos possibilidade de identificação pelo MALDI-TOF, não tivemos nenhum caso de *C. auris*.

Observamos que somente 69.4% dos pacientes receberam tratamento. Mesmo considerando que 27.6% não tiveram a chance de receber antifúngico por evoluírem a óbito em até 3 dias da candidemia incidente, ainda assim tivemos 2.9% de pacientes que não receberam nenhum tratamento antifúngico e mesmo assim sobreviveram. Vale ressaltar que hemoculturas de sangue periférico positivas para espécies de *Candida* raramente são interpretadas como colonização/contaminação e todos os episódios de candidemia devem ser vistos com cautela e tratados, considerando a alta morbimortalidade desta infecção ¹⁴.

Com relação ao tempo para início do tratamento antifúngico encontramos uma média de 3 dias, com variação de -8 (ou seja, pacientes que estavam em uso de antifúngico profilático) a 19 dias. Para esta questão devemos ressaltar que a demora para instituição de terapêutica eficaz aumenta o risco de morte e precisamos trabalhar para melhorar as práticas de “stewardship” e a comunicação entre o laboratório de microbiologia e o médico assistente para resultados críticos.

Com relação ao esquema terapêutico inicial observamos que em somente 60.1% dos casos uma equinocandina foi o medicamento inicial de escolha. Diversos guias e estudos recomendam as equinocandinas como droga de primeira linha, para o início de tratamento, com nível de evidência A-1, baseado em revisão sistemática que demonstrou menor mortalidade no grupo que iniciou tratamento com equinocandinas versus grupos comparadores ^{1'2'3'4'43'60}. Dessa forma, é necessária mudança de hábitos de prescrição e promover educação continuada para médicos

visando as equinocandinas como terapêutica inicial para os casos comprovados de candidemia.

Considerando que 37.2% dos pacientes iniciaram o tratamento com fluconazol e que temos 20% de candidemia por *C. glabrata*, avaliamos esta conduta com relação aos anos da casuística e pudemos observar que houve diminuição da prescrição inicial de fluconazol de 2016-2017 para os anos de 2018-2020, refletindo melhora das práticas de prescrição, apesar de ainda termos tido 6 casos de prescrição inicial de fluconazol em 2020. No estudo de Agnelli, et al, foi demonstrado o aumento do uso inicial de equinocandina em dois períodos diferentes de análise, sendo 13.6% no período 1 (2010-2011) versus 41.3% no período 2 (2017-2018) ⁵³.

A estratégia de retirada de CVC para melhorar a sobrevida dos pacientes com candidemia ainda é bastante controversa na literatura. Diversos estudos que analisaram fatores de risco para mortalidade demonstram que a retirada do CVC é benéfica, porém Nucci, et al, demonstraram que a retirada precoce do CVC (em até 72h da candidemia) não teve impacto em seis desfechos diferentes, incluindo mortalidade ⁶¹. Outra dúvida é com relação a fonte de candidemia, pois caso a fonte seja o cateter venoso, a retirada é fundamental. Em nosso estudo, o CVC foi retirado em 84.6% dos casos, sendo a retirada em até 72h da candidemia realizada em 57.4% dos casos.

Observamos uma discordância entre os guias, sobre a realização de ecocardiograma para o diagnóstico de candidíase invasiva aguda, pois há divergências se deve ser realizado em todos os casos de candidemia ou somente em pacientes com fatores de risco para endocardite ou sinais e sintomas sugestivos. Em nosso estudo, o ecocardiograma foi realizado em 70.3% dos casos, sendo a incidência de endocardite infecciosa (EI) de 5.08% (6 pacientes). A presença de válvula prostética é fator de risco independente para EI, então nesses casos, ou caso o paciente tenha sinais e sintomas sugestivos de EI, a realização deste exame é mandatória ⁶². Nenhum dos nossos pacientes com EI apresentavam alteração cardíaca anatômica.

Permanece ainda a dúvida de qual método ecocardiográfico realizar, se transtorácico ou transesofágico. O consenso europeu recomenda transesofágico, enquanto o brasileiro e o americano não se posicionam quanto a isso, sendo um ou

outro. Na prática clínica, deve ser levado em consideração a facilidade da realização de cada um, a experiência do examinador e se o paciente tem condições de ser submetido a um exame mais invasivo ou não ^{2'3'4}.

Já a realização da fundoscopia é consensual que deva ser realizada. Publicações antigas dos anos 1990s mostraram uma prevalência de 2.4 a 25.8%, diminuindo para 0.9 a 7.9% na década seguinte ⁶³. Em nosso estudo a fundoscopia foi realizada em 68.6% com incidência de endoftalmite de 2.4%. Considerando que pacientes graves em UTIs não vão relatar sintomas visuais e frente ao prognóstico ruim de sequelas oculares, mesmo com uma incidência muito baixa em nossa casuística recomendamos a realização deste exame em consonância com as diretrizes nacionais e internacionais ^{2'3'4}.

A taxa de mortalidade em 30 dias foi de 54.7%. Muitos trabalhos relatam mortalidade geral variando de 50-70%. Série histórica do nosso Instituto demonstrou em 1999-2006 mortalidade em 14 dias de 45-50% ²⁹. Outro estudo realizado na América Latina demonstrou mortalidade em 30 dias de 40.7% ⁶⁴. Série histórica realizada no Rio de Janeiro, de 1996 a 2016 demonstrou mortalidade em 30 dias de 58.9% ⁶⁵. Em 2021, Husni, et al, publicou um estudo cuja mortalidade brasileira foi de 63.6%, comparada com 20% nos Estados Unidos e 15.6% na Espanha ⁶⁶.

Para comparação da mortalidade é preciso ter critérios pois acreditamos que mortalidade em 14 ou 30 dias sejam melhores para correlação com infecção do que em intervalo de tempo maior, visto que quanto maior o intervalo, mais é incorporado outros fatores de risco para mortalidade que não a candidemia por si só ^{67'68}.

Um estudo comparando casuística do Brasil versus Espanha demonstrou maior mortalidade em 30 dias (51.9% X 31.6%, $p < 0.001$) e em 14 dias (35.8% X 20.1%, $p < 0.001$) no nosso país ⁶⁹. Outro estudo da mesma autora de casuística brasileira comparando dois períodos demonstrou mortalidade de 41.1% (2010-2011) versus 41.2% (2017-2018). Esses dados mostram que a mortalidade dessa infecção no Brasil se mantém elevada a despeito de avanços em técnicas de diagnóstico e tratamento e isso pode ser devido a um aumento da complexidade dos pacientes, como a presença de doença renal crônica dialítica e uso de imunossupressores ou a presença de mais de três comorbidades nos pacientes, além de intervenções terapêuticas sub ótimas, como relatado nesses dois estudos de Agnelli. ^{53'69}.

A análise bivariada demonstrou como fator de risco para mortalidade em 30 dias: idade avançada, doença pulmonar, doença cardíaca, internação em UTI, hemodiálise, uso de corticóide, uso de antibiótico e ventilação mecânica. Como fator de proteção identificamos: transplante, cirurgia, cirurgia de trato gastrointestinal, nutrição parenteral total, candidemia por *C. parapsilosis*, descalonamento para fluconazol, tempo maior entre candidemia e retirada de CVC e tempo entre candidemia e início do tratamento.

Quando realizamos a análise multivariada, permaneceu como fatores de risco: idade, doença cardíaca, hemodiálise e uso prévio de corticoide. Como fatores de proteção: transplante, descalonamento para fluconazol e tempo maior entre candidemia e retirada de CVC.

Alguns estudos corroboram idade avançada como fatores de risco independentes para mortalidade em 30 dias, como o estudo de Kato, et al, e de Jia, et al ^{70,71}. O achado de doença cardíaca como fator de risco pode refletir um paciente de maior gravidade, porém não temos escores de gravidade para afirmar esse fato, o que é uma limitação. Hemodiálise foi considerado outro fator de risco devido não só a gravidade e maior complexidade do paciente, como também pela necessidade de acesso vascular para terapia renal substitutiva ⁷⁴.

O corticoide foi fator de risco independente para mortalidade, como demonstrado em vários estudos e devido a associação com COVID-19 ^{69,75}. Vale a pena ressaltar que a infecção por COVID-19 em si não foi fator de risco para mortalidade.

O fato de termos encontrado transplante como fator protetor foi um achado surpreendente. Esse fato pode ser explicado pelos avanços da medicina no campo dos transplantes, bem como maior sensibilidade na suspeita de infecção e tratamento mais precoce.

O descalonamento de tratamento para fluconazol como fator protetor mostra que essa estratégia é segura desde que o paciente esteja clinicamente estável e com hemoculturas de controle negativas e espécie isolada possua sensibilidade a azólicos. Apesar de não ter sido analisado em nosso estudo se os pacientes que fizeram descalonamento para fluconazol preenchiam as condições citadas acima, o fato de termos encontrado o descalonamento como fator protetor corrobora com as

recomendações dos consensos, assim como no estudo de Husni, et al, cuja sobrevida com descalonamento foi de 78% no grupo que realizou e de 56% no grupo que não realizou esta estratégia (p = 0.022) ⁶⁶.

O tempo entre candidemia e a retirada do CVC foi maior no grupo que sobreviveu (5.06 versus 2.47 dias). Considerando somente a retirada do CVC, esse dado não mostrou significância no nosso estudo, assim como Nucci, et al, demonstraram em seu estudo que a retirada do CVC em até 72h da candidemia não teve impacto na mortalidade ⁶¹. De fato, o tempo para retirar CVC não influenciou na mortalidade, pelo contrário, houve maior sobrevida em pacientes que retiraram CVC com mais de 72h.

Ressaltamos que tratamento inicial com equinocandina não foi fator protetor para mortalidade como relatado em revisões sistemáticas e metanálises, assim como tratamento inicial com azólico também não influenciou na mortalidade. O fato de tratamento inicial com equinocandina diminuir mortalidade tem relação com maior rapidez na depuração da candidemia, o que não é observado com o uso de azólicos ⁴³. No nosso estudo, não avaliamos se os pacientes que iniciaram tratamento com fluconazol apresentaram maior persistência de hemoculturas positivas para *Candida*, mas assim como o estudo de Reboli, et al, tratamento com fluconazol não teve impacto na mortalidade⁶⁰.

A análise das curvas de sobrevida demonstra o impacto das variáveis doença cardíaca, hemodiálise e uso de corticoide. Atenção deve ser dada a estas variáveis para minimizar a ocorrência de desfecho desfavorável, visto que doença cardíaca não pode ser modificada, mas hemodiálise talvez sim se evitarmos o uso de medicamentos nefrotóxicos e conseguirmos manter balanço hídrico equivalente nos pacientes. Já o uso de corticoide, fora do contexto das condições clínicas que requerem seu uso crônico, deve ser ponderado, pois o risco poderá ser maior que o benefício.

Esse estudo teve como limitações a impossibilidade de realização de testes de sensibilidade das cepas isoladas. Com esse dado, teria sido possível fornecer uma atualização microbiológica mais completa das candidemias no ICHC nos últimos cinco anos. Além disso, outras limitações foram o caráter retrospectivo do estudo e ser um único centro, o que pode não refletir a epidemiologia global.

Considerando a alta incidência e a alta mortalidade destas infecções no Brasil e com o advento da pandemia de COVID-19 e agora no pós-COVID-19, analisar as características epidemiológicas, microbiológicas, incluindo perfil de sensibilidade e os fatores de risco para mortalidade das infecções da corrente sanguínea por *Candida sp*, contribui para um melhor entendimento da evolução desta infecção e assim podemos tentar estabelecer medidas de prevenção e medidas terapêuticas eficazes para diminuir a incidência e a mortalidade relacionada a esta infecção.

6. Conclusão

A densidade de incidência (DI) global de candidemia no ICHC, durante o período de estudo foi de 1.17/1000 admissões e de 0.17/1000 pacientes-dia, sendo que a pandemia de COVID-19 teve um impacto no aumento da incidência de candidemia quando comparada aos anos anteriores.

Doença do trato gastrointestinal e o uso de cateter venoso central foram as condições de risco mais prevalentes.

Candida albicans foi a espécie mais prevalente (41.7%), seguida de *C. tropicalis* e *C. glabrata* na mesma proporção (20%), sendo *C. parapsilosis* encontrada em 12.3% dos casos.

69.4% dos pacientes com candidemia foram submetidos a tratamento, sendo as equinocandinas, o antifúngico de escolha como terapia inicial em 71 (60.1%) dos casos.

A incidência de endocardite e de endoftalmite foi de 5,0% e 2,4%, respectivamente.

A mortalidade em 30 dias foi de 54.7%, sendo idade (OR=1.03; IC 95% 1.01-1.06; p=0.007), doença cardíaca (OR=7.51; IC 95% 1.48-37.9; p=0.015), necessidade de hemodiálise (OR=3.68; IC 95% 1.28-10.57; p=0.015) e uso de corticoide (OR=2.83; IC 95% 1.01-7.92; p=0.047), os fatores de risco independentes para a mortalidade.

A mortalidade elevada juntamente com a identificação dos fatores de risco contribui para melhorar as estratégias de manejo, controle e tratamento adequado, podendo assim minimizar o desfecho desfavorável destas infecções.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jack L, Bal AM, Harte S, Collier A. International guidelines: the need to standardize the management of candidaemia. *Infect Dis (Lond)*. 2016 Nov-Dec;48(11-12):779-81. doi: 10.1080/23744235.2016.1207251. Epub 2016 Jul 14. PMID: 27415963.
2. Colombo AL, Guimarães T, Camargo LF, Richtmann R, Queiroz-Telles Fd, Salles MJ, Cunha CA, Yasuda MA, Moretti ML, Nucci M. 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. doi: 10.1016/j.bjid.2013.02.001. Epub 2013 May 18. PMID: 23693017; PMCID: PMC9427385.
3. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, Meersseman W, Akova M, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bille J, Castagnola E, Cuenca-Estrella M, Donnelly JP, Groll AH, Herbrecht R, Hope WW, Jensen HE, Lass-Flörl C, Petrikos G, Richardson MD, Roilides E, Verweij PE, Viscoli C, Ullmann AJ; ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Dec;18 Suppl 7:19-37. doi: 10.1111/1469-0691.12039. PMID: 23137135.
4. Pfaller MA. Nosocomial candidiasis: emerging species, reservoirs, and modes of transmission. *Clin Infect Dis*. 1996 May;22 Suppl 2:S89-94. doi: 10.1093/clinids/22.supplement_2.s89. PMID: 8722834.
5. Krishna R, Amuh D, Lowder CY, Gordon SM, Adal KA, Hall G. Should all patients with candidaemia have an ophthalmic examination to rule out ocular candidiasis? *Eye (Lond)*. 2000 Feb;14 (Pt 1):30-4. doi: 10.1038/eye.2000.7. PMID: 10755096.
6. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD. 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):e1-50. doi: 10.1093/cid/civ933. Epub 2015 Dec 16. PMID: 26679628; PMCID: PMC4725385.
7. Ben-Ami R. Treatment of Invasive Candidiasis: A Narrative Review. *J Fungi (Basel)*. 2018 Aug 16;4(3):97. doi: 10.3390/jof4030097. PMID: 30115843; PMCID: PMC6162658.
8. Guinea J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Jun;20 Suppl 6:5-10. doi: 10.1111/1469-0691.12539. Epub 2014 Mar 6. PMID: 24506442.

9. Kaur H, Chakrabarti A. Strategies to Reduce Mortality in Adult and Neonatal Candidemia in Developing Countries. *J Fungi (Basel)*. 2017 Jul 19;3(3):41. doi: 10.3390/jof3030041. PMID: 29371558; PMCID: PMC5715942.
10. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648. PMID: 32091533.
11. Lobo AP, Cardoso-Dos-Santos AC, Rocha MS, Pinheiro RS, Bremm JM, Macário EM, Oliveira WK, França GVA. COVID-19 epidemic in Brazil: Where are we at? *Int J Infect Dis*. 2020 Aug;97:382-385. doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.044. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32561425; PMCID: PMC7297148.
12. Seagle EE, Jackson BR, Lockhart SR, Georgacopoulos O, Nunnally NS, Roland J, Barter DM, Johnston HL, Czaja CA, Kayalioglu H, Clogher P, Revis A, Farley MM, Harrison LH, Davis SS, Phipps EC, Tesini BL, Schaffner W, Markus TM, Lyman MM. The Landscape of Candidemia During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Clin Infect Dis*. 2022 Mar 9;74(5):802-811. doi: 10.1093/cid/ciab562. PMID: 34145450.
13. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Barton R, Bijie H, Bille J, Chang SC, da Luz Martins M, Duse A, Dzierzanowska D, Ellis D, Finkelievich J, Gould I, Gur D, Hoosen A, Lee K, Mallatova N, Mallie M, Peng NG, Petrikos G, Santiago A, Trupl J, VanDen Abeele AM, Wadula J, Zaidi M; Global Antifungal Surveillance Group. Geographic variation in the frequency of isolation and fluconazole and voriconazole susceptibilities of *Candida glabrata*: an assessment from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010 Jun;67(2):162-71. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2010.01.002. Epub 2010 Mar 24. PMID: 20338711.
14. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0146909. PMID: 26808778; PMCID: PMC4726651.
15. Antinori S, Milazzo L, Sollima S, Galli M, Corbellino M. Candidemia and invasive candidiasis in adults: A narrative review. *Eur J Intern Med*. 2016 Oct;34:21-28. doi: 10.1016/j.ejim.2016.06.029. Epub 2016 Jul 7. PMID: 27394927.
16. da Matta DA, Souza ACR, Colombo AL. Revisiting Species Distribution and Antifungal Susceptibility of *Candida* Bloodstream Isolates from Latin American Medical Centers. *J Fungi (Basel)*. 2017 May 17;3(2):24. doi: 10.3390/jof3020024. PMID: 29371542; PMCID: PMC5715916.
17. Daneshnia F, de Almeida Júnior JN, Ilkit M, Lombardi L, Perry AM, Gao M, Nobile CJ, Egger M, Perlin DS, Zhai B, Hohl TM, Gabaldón T, Colombo AL, Hoenigl M, Arastehfar A. Worldwide emergence of fluconazole-resistant *Candida parapsilosis*: current framework and future research roadmap. *Lancet Microbe*. 2023 Jun;4(6):e470-e480. doi: 10.1016/S2666-5247(23)00067-8. Epub 2023 Apr 27. Erratum in: *Lancet Microbe*. 2023 Jun 15;: PMID: 37121240.

18. Epelbaum O, Chasan R. Candidemia in the Intensive Care Unit. *Clin Chest Med*. 2017 Sep;38(3):493-509. doi: 10.1016/j.ccm.2017.04.010. Epub 2017 Jun 16. PMID: 28797491.
19. NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 02/2022 Orientações para identificação, prevenção e controle de infecções por *Candida auris* em serviços de saúde
20. Bradley SF. What Is Known About *Candida auris*. *JAMA*. 2019 Oct 15;322(15):1510-1511. doi: 10.1001/jama.2019.13843. PMID: 31490531.
21. ANVISA, Manual de Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção em Serviços de Saúde, 2004.
22. ANVISA. Detecção e identificação dos fungos de importância médica. Módulo VII. 2004.
23. Araujo, CR., et al. Identificação das leveduras do gênero *Candida* por métodos manuais convencionais e pelo método cromógeno chromagar[®] *Candida*. *Revista de patologia tropical*. Vol. 34 (1): 37-42. jan.-abr. 2005
24. Theel ES, Doern CD. β -D-glucan testing is important for diagnosis of invasive fungal infections. *J Clin Microbiol*. 2013 Nov;51(11):3478-83. doi: 10.1128/JCM.01737-13. Epub 2013 Jul 12. PMID: 23850953; PMCID: PMC3889722.
25. ANVISA, Critérios Diagnósticos das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) de notificação nacional obrigatória para o ano de 2023. NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/DIRE3/ANVISA Nº 03 / 2023
26. Colombo AL, Guimarães T, Sukienik T, Pasqualotto AC, Andreotti R, Queiroz-Telles F, Nouér SA, Nucci M. 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 Oct;40(10):1489-98. doi: 10.1007/s00134-014-3400-y. Epub 2014 Aug 1. Erratum in: *Intensive Care Med*. 2014 Dec;40(12):1974. PMID: 25082359; PMCID: PMC4176831.
27. Nucci M, Queiroz-Telles F, Tobón AM, Restrepo A, Colombo AL. Epidemiology of opportunistic fungal infections in Latin America. *Clin Infect Dis*. 2010 Sep 1;51(5):561-70. doi: 10.1086/655683. PMID: 20658942.
28. Hohmann FB, Chaves RCF, Olivato GB, Souza GM, Galindo VB, Silva M Jr, Martino MDV, Menezes FG, Corrêa TD. Characteristics, risk factors, and outcomes of bloodstream *Candida* infections in the intensive care unit: a retrospective cohort study. *J Int Med Res*. 2023 Jan;51(1):3000605221131122. doi: 10.1177/03000605221131122. PMID: 36659829; PMCID: PMC9893083.
29. Girão E, Levin AS, Basso M, Gobara S, Gomes LB, Medeiros EA, Costa SF. Seven-year trend analysis of nosocomial candidemia and antifungal (fluconazole and caspofungin) use in Intensive Care Units at a Brazilian University Hospital. *Med Mycol*. 2008 Sep;46(6):581-8. doi: 10.1080/13693780802004996. PMID: 19180727.
30. Motta AL, Almeida GM, Almeida Júnior JN, Burattini MN, Rossi F. Candidemia epidemiology and susceptibility profile in the largest Brazilian teaching hospital complex. *Braz J Infect Dis*. 2010 Sep-Oct;14(5):441-8. PMID: 21221471.

31. Papadimitriou-Olivgeris M, Kolonitsiou F, Kefala S, Spiliopoulou A, Aretha D, Bartzavali C, Siapika A, Marangos M, Fligou F. Increased incidence of candidemia in critically ill patients during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Braz J Infect Dis.* 2022 Mar-Apr;26(2):102353. doi: 10.1016/j.bjid.2022.102353. Epub 2022 Apr 25. PMID: 35500645; PMCID: PMC9035354.
32. Altinkaya Çavuş M, Sav H. Opportunistic *Candida* Infections in Critical COVID-19 Patients. *Pol J Microbiol.* 2022 Sep 24;71(3):411-419. doi: 10.33073/pjm-2022-036. PMID: 36185025; PMCID: PMC9608158.
33. Riche CVW, Cassol R, Pasqualotto AC. Is the Frequency of Candidemia Increasing in COVID-19 Patients Receiving Corticosteroids? *J Fungi (Basel).* 2020 Nov 13;6(4):286. doi: 10.3390/jof6040286. PMID: 33203016; PMCID: PMC7712895.
34. Nucci M, Barreiros G, Guimarães LF, Deriquehem VAS, Castiñeiras AC, Nouér SA. Increased incidence of candidemia in a tertiary care hospital with the COVID-19 pandemic. *Mycoses.* 2021 Feb;64(2):152-156. doi: 10.1111/myc.13225. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33275821; PMCID: PMC7753494.
35. Kayaaslan B, Eser F, Asilturk D, Oktay Z, Hasanoglu I, Kalem AK, Dönertaş G, Kaplan B, Ozkocak Turan I, Erdem D, Bektas H, Guner R. Development and validation of COVID-19 associated candidemia score (CAC-Score) in ICU patients. *Mycoses.* 2023 Feb;66(2):128-137. doi: 10.1111/myc.13531. Epub 2022 Sep 26. PMID: 36135336; PMCID: PMC9537877.
36. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Feb 25;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32678530; PMCID: PMC7383595.
37. Beştepe Dursun Z, Sipahioğlu H, Civan Yüksel R, Sav H, Çelik İ. Risk factors and lethality associated with Candidemia in severe COVID-19 patients. *Curr Med Mycol.* 2022 Mar;8(1):32-38. doi: 10.18502/cmm.8.1.9212. PMID: 36340438; PMCID: PMC9548077.
38. Dixit D, Jen P, Maxwell TD, Smoke S, McCracken JA, Cardinale-King M, Haribhakti A, Patel P, Cani E, Choi SC, Jagpal S, Varughese T, Tatem LL, Bhowmick T. Risk Factors and Clinical Outcomes of Candidemia Associated With Severe COVID-19. *Crit Care Explor.* 2022 Sep 13;4(9):e0762. doi: 10.1097/CCE.0000000000000762. PMID: 36119397; PMCID: PMC9473786.
39. Trevijano-Contador N, Torres-Cano A, Carballo-González C, Zaragoza O. Global Emergence of Resistance to Fluconazole and Voriconazole in *Candida parapsilosis* in Tertiary Hospitals in Spain During the COVID-19 Pandemic. *Open Forum Infect Dis.* 2022 Nov 7;9(11):ofac605. doi: 10.1093/ofid/ofac605. PMID: 36467290; PMCID: PMC9709632.
40. Tiraboschi IN, Pozzi NC, Farías L, García S, Fernández NB. Epidemiología, especies, resistencia antifúngica y evolución de las candidemias en un hospital

- universitario de Buenos Aires, Argentina, durante 16 años [Epidemiology, species, antifungal resistance and outcome of candidemia in a university hospital in Buenos Aires, Argentina for 16 years]. *Rev Chilena Infectol.* 2017 Oct;34(5):431-440. Spanish. doi: 10.4067/S0716-10182017000500431. PMID: 29488584.
41. Tedeschi S, Tumietto F, Giannella M, Bartoletti M, Cristini F, Cioni G, Ambretti S, Carretto E, Sambri V, Sarti M, Viale P; Emilia Romagna Candida Network. Epidemiology and outcome of candidemia in internal medicine wards: A regional study in Italy. *Eur J Intern Med.* 2016 Oct;34:39-44. doi: 10.1016/j.ejim.2016.08.020. Epub 2016 Aug 21. PMID: 27553696.
 42. Aslam S, Rotstein C; AST Infectious Disease Community of Practice. Candida infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019 Sep;33(9):e13623. doi: 10.1111/ctr.13623. Epub 2019 Jun 19. PMID: 31155770.
 43. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH, Sobel JD, Pappas PG, Kullberg BJ; Mycoses Study Group. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis.* 2012 Apr;54(8):1110-22. doi: 10.1093/cid/cis021. Epub 2012 Mar 12. PMID: 22412055.
 44. Wille MP, Guimarães T, Furtado GH, Colombo AL. Historical trends in the epidemiology of candidaemia: analysis of an 11-year period in a tertiary care hospital in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2013 May;108(3):288–92. doi: 10.1590/S0074-02762013000300005. PMID: 23778668; PMCID: PMC4005563.
 45. Colombo AL, Nakagawa Z, Valdetaro F, Branchini ML, Kussano EJ, Nucci M. Susceptibility profile of 200 bloodstream isolates of *Candida* spp. collected from Brazilian tertiary care hospitals. *Med Mycol.* 2003 Jun;41(3):235-9. doi: 10.1080/1369378031000137198. PMID: 12964715.
 46. 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. doi: 10.1128/JCM.00773-06. PMID: 16891497; PMCID: PMC1594610.
 47. da Matta DA, de Almeida LP, Machado AM, Azevedo AC, Kusano EJ, Travassos NF, Salomão R, Colombo AL. Antifungal susceptibility of 1000 *Candida* bloodstream isolates to 5 antifungal drugs: results of a multicenter study conducted in São Paulo, Brazil, 1995-2003. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007 Apr;57(4):399-404. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2006.10.011. Epub 2007 Jan 19. PMID: 17240110.
 48. Pasqualotto AC, Zimerman RA, Alves SH, Aquino VR, Branco D, Wiltgen D, do Amaral A, Cechinel R, Colares SM, da Rocha IG, Severo LC, Sukiennik TC. Take control over your fluconazole prescriptions: the growing importance of *Candida glabrata* as an agent of candidemia in Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008 Sep;29(9):898-9. doi: 10.1086/590191. PMID: 18785850.
 49. Hoffmann-Santos HD, Paula CR, Yamamoto AC, Tadano T, Hahn RC. Six-year trend analysis of nosocomial candidemia and risk factors in two intensive care hospitals in Mato Grosso, midwest region of Brazil. *Mycopathologia.* 2013

- Dec;176(5-6):409-15. doi: 10.1007/s11046-013-9705-5. Epub 2013 Oct 11. PMID: 24113801.
50. Moretti ML, Trabasso P, Lyra L, Fagnani R, Resende MR, de Oliveira Cardoso LG, Schreiber AZ. Is the incidence of candidemia caused by *Candida glabrata* increasing in Brazil? Five-year surveillance of *Candida* bloodstream infection in a university reference hospital in southeast Brazil. *Med Mycol*. 2013 Apr;51(3):225-30. doi: 10.3109/13693786.2012.708107. Epub 2012 Aug 27. PMID: 22920712.
 51. Alves PGV, Melo SGO, Bessa MAS, Brito MO, Menezes RP, Araújo LB, Penatti MPA, Pedroso RDS, Röder DVDB. Risk factors associated with mortality among patients who had candidemia in a university hospital. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020 Jun 22;53:e20190206. doi: 10.1590/0037-8682-0206-2019. PMID: 32578699; PMCID: PMC7310371.
 52. Rodrigues DKB, Bonfiatti LX, Garcia RA, Araujo MR, Rodrigues JS, Gimenes VMF, Melhem MSC. Antifungal susceptibility profile of *Candida* clinical isolates from 22 hospitals of São Paulo State, Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2021 Jun 14;54(9):e10928. doi: 10.1590/1414-431X2020e10928. PMID: 34133538; PMCID: PMC8208770.
 53. Agnelli C, Guimarães T, Sukiennik T, Lima PRP, Salles MJ, Breda GL, Queiroz-Telles F, Chaves Magri MM, Mendes AV, Camargo LFA, Morales H, de Carvalho Hessel Dias VM, Rossi F, Colombo AL. Prognostic Trends and Current Challenges in Candidemia: A Comparative Analysis of Two Multicenter Cohorts within the Past Decade. *J Fungi (Basel)*. 2023 Apr 13;9(4):468. doi: 10.3390/jof9040468. PMID: 37108922; PMCID: PMC10144195.
 54. BRCAS. Método para determinação de concentração inibitória mínima em caldo dos agentes antifúngicos para leveduras. Documento Definitivo E.DEF. 7.3.2 – Abril 2020
 55. Daneshnia F, de Almeida Júnior JN, Ilkit M, Lombardi L, Perry AM, Gao M, Nobile CJ, Egger M, Perlin DS, Zhai B, Hohl TM, Gabaldón T, Colombo AL, Hoenigl M, Arastehfar A. Worldwide emergence of fluconazole-resistant *Candida parapsilosis*: current framework and future research roadmap. *Lancet Microbe*. 2023 Jun;4(6):e470-e480. doi: 10.1016/S2666-5247(23)00067-8. Epub 2023 Apr 27. Erratum in: *Lancet Microbe*. 2023 Jun 15;: PMID: 37121240.
 56. Pinhati HM, Casulari LA, Souza AC, Siqueira RA, Damasceno CM, Colombo AL. Outbreak of candidemia caused by fluconazole resistant *Candida parapsilosis* strains in an intensive care unit. *BMC Infect Dis*. 2016 Aug 20;16(1):433. doi: 10.1186/s12879-016-1767-9. PMID: 27544427; PMCID: PMC4992558.
 57. Ramos-Martínez A, Pintos-Pascual I, Guinea J, Gutiérrez-Villanueva A, Gutiérrez-Abreu E, Díaz-García J, Asensio Á, Iranzo R, Sánchez-Romero I, Muñoz-Algarra M, Moreno-Torres V, Calderón-Parra J, Múñez E, Fernández-Cruz A. Impact of the COVID-19 Pandemic on the Clinical Profile of Candidemia and the Incidence of Fungemia Due to Fluconazole-Resistant *Candida parapsilosis*. *J Fungi (Basel)*. 2022 Apr 27;8(5):451. doi: 10.3390/jof8050451. PMID: 35628707; PMCID: PMC9147669.

58. Routsis C, Meletiadiis J, Charitidou E, Gkoufa A, Kokkoris S, Karageorgiou S, Giannopoulos C, Koulenti D, Andrikogiannopoulos P, Perivolioti E, Argyropoulou A, Vasileiadis I, Vrioni G, Paramythiotou E. Epidemiology of Candidemia and Fluconazole Resistance in an ICU before and during the COVID-19 Pandemic Era. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Jun 4;11(6):771. doi: 10.3390/antibiotics11060771. PMID: 35740177; PMCID: PMC9219849.
59. Kumar A, Sachu A, Mohan K, Vinod V, Dinesh K, Karim S. Simple low cost differentiation of *Candida auris* from *Candida haemulonii* complex using CHROMagar *Candida* medium supplemented with Pal's medium. *Rev Iberoam Micol*. 2017 Apr-Jun;34(2):109-111. doi: 10.1016/j.riam.2016.11.004. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28392225.
60. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, Betts R, Wible M, Goldstein BP, Schranz J, Krause DS, Walsh TJ; Anidulafungin Study Group. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2007 Jun 14;356(24):2472-82. doi: 10.1056/NEJMoa066906. PMID: 17568028.
61. Nucci M, Anaissie E, Betts RF, Dupont BF, Wu C, Buell DN, Kovanda L, Lortholary O. Early removal of central venous catheter in patients with candidemia does not improve outcome: analysis of 842 patients from 2 randomized clinical trials. *Clin Infect Dis*. 2010 Aug 1;51(3):295-303. doi: 10.1086/653935. PMID: 20578829.
62. Foong KS, Sung A, Burnham JP, Kronen R, Lian Q, Salazar Zetina A, Hsueh K, Lin C, Powderly WG, Spec A. Risk factors predicting *Candida* infective endocarditis in patients with candidemia. *Med Mycol*. 2020 Jul 1;58(5):593-599. doi: 10.1093/mmy/myz104. PMID: 31613365; PMCID: PMC7326586.
63. El-Abiary M, Jones B, Williams G, Lockington D. Fundoscopy screening for intraocular candida in patients with positive blood cultures-is it justified? *Eye (Lond)*. 2018 Nov;32(11):1697-1702. doi: 10.1038/s41433-018-0160-x. Epub 2018 Jul 6. PMID: 29980768; PMCID: PMC6224411.
64. Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, Tiraboschi IN, Cortes J, Zurita J, Guzman-Blanco M, Santolaya ME, Thompson L, Sifuentes-Osornio J, Echevarria JI, Colombo AL; Latin American Invasive Mycosis Network. Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. *PLoS One*. 2013;8(3):e59373. doi: 10.1371/journal.pone.0059373. Epub 2013 Mar 19. PMID: 23527176; PMCID: PMC3601956.
65. 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.
66. Husni R, Chrabieh R, Dib RW, Vazquez J, Guimaraes T, Fernández A, Khoury R, Asmar L, Khazen G, Samaha N, Raad I, Hachem R. Timing for Step-Down Therapy of Candidemia in Non-Neutropenic Patients: An International Multi-Center Study. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2021 May 1;13(1):e2021031. doi: 10.4084/MJHID.2021.031. PMID: 34007419; PMCID: PMC8114892.

67. Colombo AL, de Almeida Júnior JN, Slavin MA, Chen SC, Sorrell TC. 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. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30304-3. Epub 2017 Jul 31. PMID: 28774702.
68. Guimarães T, Nucci M, Mendonça JS, Martinez R, Brito LR, Silva N, Moretti ML, Salomão R, Colombo AL. Epidemiology and predictors of a poor outcome in elderly patients with candidemia. *Int J Infect Dis.* 2012 Jun;16(6):e442-7. doi: 10.1016/j.ijid.2012.02.005. Epub 2012 Apr 8. PMID: 22486857.
69. Agnelli C, Valerio M, Bouza E, Guinea J, Sukiennik T, Guimarães T, Queiroz-Telles F, Muñoz P, Colombo AL. Prognostic factors of *Candida* spp. bloodstream infection in adults: A nine-year retrospective cohort study across tertiary hospitals in Brazil and Spain. *Lancet Reg Health Am.* 2021 Nov 18;6:100117. doi: 10.1016/j.lana.2021.100117. PMID: 36777889; PMCID: PMC9904028.
70. Kato H, Yoshimura Y, Suido Y, Shimizu H, Ide K, Sugiyama Y, Matsuno K, Nakajima H. Mortality and risk factor analysis for *Candida* blood stream infection: A multicenter study. *J Infect Chemother.* 2019 May;25(5):341-345. doi: 10.1016/j.jiac.2019.01.002. Epub 2019 Feb 2. PMID: 30718191.
71. Jia X, Li C, Cao J, Wu X, Zhang L. Clinical characteristics and predictors of mortality in patients with candidemia: a six-year retrospective study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018 Sep;37(9):1717-1724. doi: 10.1007/s10096-018-3304-9. Epub 2018 Jul 20. PMID: 30030692.
72. Nucci M, Colombo AL, Silveira F, Richtmann R, Salomão R, Branchini ML, Spector N. Risk factors for death in patients with candidemia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1998 Nov;19(11):846-50. doi: 10.1086/647743. PMID: 9831941.
73. Wang H, Liu N, Yin M, Han H, Yue J, Zhang F, Shan T, Guo H, Wu D. The epidemiology, antifungal use and risk factors of death in elderly patients with candidemia: a multicentre retrospective study. *BMC Infect Dis.* 2014 Nov 25;14:609. doi: 10.1186/s12879-014-0609-x. PMID: 25420435; PMCID: PMC4247620.
74. Pyrgos V, Ratanavanich K, Donegan N, Veis J, Walsh TJ, Shoham S. *Candida* bloodstream infections in hemodialysis recipients. *Med Mycol.* 2009;47(5):463-7. doi: 10.1080/13693780802369332. PMID: 18798046; PMCID: PMC7185292.
75. Li Z, Denning DW. The Impact of Corticosteroids on the Outcome of Fungal Disease: a Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Fungal Infect Rep.* 2023;17(1):54-70. doi: 10.1007/s12281-023-00456-2. Epub 2023 Feb 23. PMID: 36852004; PMCID: PMC9947451.

8. ANEXOS

8.1 Dicionário de termos

Comorbidades:

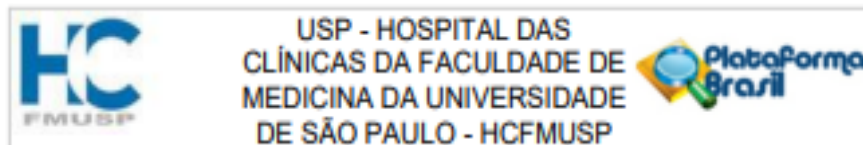
1. Diabetes mellitus: diagnóstico comprovado de DM requerendo tratamento.
2. Neoplasia: marcado “sim” para uma neoplasia “ativa”, que é definida como necessitando tratamento nos últimos três meses. Neoplasia curada marcado como “não”.
3. Imunodeficiência: considerado qualquer doença que cause distúrbios de imunidade e que tenham tido diagnóstico comprovado. Incluem-se aqui os pacientes com infecção pelo HIV, independente do CD4.
4. Doença pulmonar: DPOC, asma, enfisema, que requerem medicamentos VO, parenterais ou inalatórios, bronquiectasias, pneumonias crônicas, tuberculose ativa, tuberculose passada ou doença pulmonar granulomatosa, desde que tenham deixado sequelas com perda da função pulmonar, ou qualquer doença pulmonar restritiva (silicose, fibrose pulmonar idiopática, etc).
5. COVID: Infecção comprovada pelo vírus SARS-CoV-2
6. Doença cardíaca: insuficiência cardíaca congestiva de qualquer etiologia necessitando tratamento, doença coronária ativa necessitando tratamento, hipertensão necessitando tratamento, e arritmias cardíacas necessitando tratamento.
7. Doença renal crônica: diagnóstico de doença renal crônica pelos critérios KDIGO, com ou sem necessidade de terapia renal substitutiva.
8. Queimadura: queimadura ativa de terceiro grau nos últimos 3 meses da candidemia.
9. Doença TGI: qualquer doença ativa de qualquer parte do TGI, incluindo hepatites.
10. Cirurgia: cirurgia de qualquer tipo nos últimos 30 dias da candidemia.
11. Cirurgia TGI: cirurgia do trato gastrointestinal nos últimos 30 dias da candidemia.
12. Transplante: transplante de órgãos sólidos em qualquer fase da vida. Se transplante de medula óssea, considerar nos últimos 6 meses.
13. Pancreatite: comprovação clínico-laboratorial ou clínico-laboratorial-radiológico de pancreatite.

14. Neutropenia: contagem absoluta de neutrófilos $<500/\text{cm}^3$ nos últimos 30 dias da candidemia.

Informações clínicas:

1. Uso de CVC: nos últimos 15 dias da candidemia
2. NPT: uso de nutrição parenteral, total ou em associação com enteral, nos últimos 3 meses da candidemia.
3. Internação em UTI: nos últimos 15 dias da candidemia
4. Necessidade de hemodiálise: nos últimos 15 dias da candidemia
5. Uso de antibiótico: nos últimos 30 dias da candidemia
6. Uso de imunossupressores: nos últimos 15 dias da candidemia
7. Ventilação mecânica: nos últimos 15 dias da candidemia
8. Uso de corticóide: nos últimos 15 dias da candidemia

8.2 Parecer consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação clínica, epidemiológica, microbiológica e dos fatores de risco para mortalidade das infecções de corrente sanguínea por *Candida sp*

Pesquisador: Thaís Guimarães

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 19921919.9.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.443.713

Apresentação do Projeto:

Emenda informando período de estudo de Janeiro de 2016 a Dezembro de 2020

Submetido projeto para mestrado

A adesão aos consensos já foi realizado no projeto de conclusão de curso e será publicado artigo, por isso esse item não será abordado no projeto de mestrado. Por outro lado, no mestrado iremos analisar os testes de sensibilidade das espécies de *Candida sp* isoladas nas hemoculturas.

Objetivo da Pesquisa:

Emenda informando alterações.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Apresenta risco mínimo por se tratar de uma pesquisa com dados retrospectivos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Ciente das alterações.

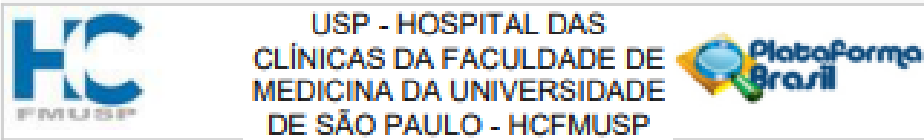
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Manter o parecer do relator no projeto inicial

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira César **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelqadm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.443.713

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_162593_6_É1.pdf	01/10/2020 18:57:11		Aceito
Brochura Pesquisa	Emendaassinada.pdf	01/10/2020 18:58:48	Thais Guimarães	Aceito
Outros	relatorio_parcial.pdf	01/10/2020 18:58:21	Thais Guimarães	Aceito
Folha de Rosto	FR_emendaassinada.pdf	01/10/2020 18:51:57	Thais Guimarães	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Agência	Solicitacao_de_dispenza_tcle_emenda.docx	04/09/2020 17:11:12	Thais Guimarães	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_Candidemia_mestrado_emenda.docx	04/09/2020 17:10:53	Thais Guimarães	Aceito
Cronograma	cronograma_emenda.docx	04/09/2020 17:10:32	Thais Guimarães	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SÃO PAULO, 07 de Dezembro de 2020

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 325 5º andar
 Bairro: Cerqueira César CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SÃO PAULO
 Telefone: (11)2061-7585 Fax: (11)2061-7585 E-mail: cappelacadm@hc.fm.usp.br