



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

Carolina Nogueira Gomes Bassetto

**Avaliação da incidência e fatores prognósticos de
candidemias em um hospital de ensino**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo de Souza Cavalcante

Botucatu

2020

Carolina Nogueira Gomes Bassetto

Avaliação da incidência e fatores prognósticos de candidemias em um hospital de ensino

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo de Souza Cavalcante

Botucatu

2020

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Bassetto, Carolina Nogueira Gomes.

Avaliação da incidência e fatores prognósticos de candidemias em um hospital de ensino / Carolina Nogueira Gomes Bassetto. - Botucatu, 2020

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Ricardo de Souza Cavalcante
Capes: 40101096

1. Candidemia - Prognóstico. 2. Prevalência. 3. Estudos de coortes. 4. Mortalidade. 5. Antimicóticos.

Palavras-chave: Candida spp.; Candidemia; Fatores prognósticos; Tratamento antifúngico.

Dedicatória

A Deus, pela onipotência e onipresença em todo o processo deste aprendizado.

À minha família, pelo alicerce, perseverança, compreensão e a permanência ao meu lado.

Ao meu esposo, Daniel, pelo apoio, pela compreensão, mesmo em meus momentos de dedicação intensa, em que permaneci ausente.

Ao meu orientador, Dr. Ricardo de Souza Cavalcante, pelo seu brilhante trabalho, dedicação, ensinamentos e incentivo, que tornaram possível a conclusão deste trabalho.

Agradecimientos

Ao meu orientador, Dr. Ricardo de Souza Cavalcante, pelo comprometimento sem tamanho. Por estar presente nas melhores e piores experiências durante este período, além de se mostrar um ser humano incrível.

Aos amigos e pós-graduandos do Laboratório de Moléstias Infecciosas “Suely Aparecida Calvi”: Tatiane Fernanda Sylvestre, Adriele Dandara Vinche, Mariana Gatto, Vanessa Martinez Manfio, Lariza Maza, Thaysa Carvalho, Luiz Roberto de Oliveira Júnior, Nayore Tamie Takamiya, Thalita Cortez Martins, Guilherme Marques, Karina Tomazini, Karen Ingrid Tasca, Nayara de Oliveira Gonçalves da Silva, Diana Zapparoli, Raquel Christine do Nascimento, Raquiel Bueno Rodrigues, pela amizade e pelos momentos compartilhados.

Ao meu amigo Mateus Henrique Bosqueto Fiorini, companheiro desde o tempo de aprimoramento, pelos momentos bons e ruins que vivemos juntos, por todo o carinho, força, incentivo, conselhos e amizade, muito obrigada.

Às minhas amigas Beatriz Aparecida Pereira e Camila Marçon, por todos os momentos e ensinamentos desde a minha chegada ao laboratório, por todo o carinho e amizade.

Aos Professores que ministraram as disciplinas que cursei durante o mestrado, Rinaldo Pôncio Mendes, Ricardo de Souza Cavalcante, Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza, Benedito Barraviera, Lídia Raquel de Carvalho, Lucilene Delazari dos Santos, Lenice do Rosário de Souza, Hélio Langoni, Simone Baldini Lucheis, Virgínia Bodelão Richini Pereira e Ida Maria Foschiani Dias Baptista, pelos ensinamentos, que foram imprescindíveis para minha formação acadêmica e científica.

À coordenadoria e ao programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, pela oportunidade de aprimorar meus conhecimentos e confiança em meu trabalho.

Aos funcionários da Pós-Graduação e do Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem, em especial a Bruna Quirino Jorgetto, pelo auxílio e pela atenção em todos os momentos.

Ao responsável pelo Laboratório de Moléstias Infeciosas “Sueli Aparecida Calvi”, Rodrigo Mattos dos Santos, pelo auxílio nos momentos em que precisei.

Aos funcionários da Unidade de Pesquisa Experimental (Unipex), pelo apoio e pela convivência.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de estudo.

Epígrafe

“A sementeira é facultativa, mas a colheita é obrigatória” (Paulo de Tarso, 63 d.C.).

Resumo

Introdução. A candidemia tem-se tornado cada vez mais frequente nos hospitais e apresentado elevada mortalidade. Conhecer a epidemiologia e os fatores prognósticos permite melhor manejo clínico desta infecção. Diante disto, este estudo teve por objetivo avaliar a incidência da candidemia em um hospital de ensino durante os últimos anos, a mortalidade, a prevalência das espécies causadoras da infecção, bem como os fatores prognósticos. **Métodos.** Este foi um estudo de coorte não concorrente, com pacientes atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB), que apresentaram diagnóstico de candidemia durante sua internação, entre os anos de 2012 e 2019. Os dados clínicos foram obtidos a partir do prontuário médico. Para a avaliação dos fatores associados ao prognóstico, em análise univariada e múltipla, foi utilizado o modelo de Regressão Proporcional de Cox. Foram consideradas significativas as variáveis com valores de p inferiores a 0,05. **Resultados.** Ocorreram 314 episódios de candidemia em 288 pacientes. A taxa de incidência foi de 1,66/1000 admissões. A espécie mais prevalente foi *Candida albicans* (38,8%), seguida de complexo *C. parapsilosis* (20,4%), *C. tropicalis* (15,3%), *C. glabrata* (10,8%) e *C. krusei* (2,5%). Na população pediátrica houve predomínio de complexo *C. parapsilosis* ($p < 0,0001$) e *C. glabrata* nos adultos ($p = 0,002$). A taxa de mortalidade em 30 dias foi de 43,4%, sendo maior em adultos do que pacientes pediátricos (19,3% vs 54,0%; $p < 0,01$). Foram fatores independentes de pior prognóstico a cirrose hepática [HR = 5,03 (1,21 – 20,94), $p = 0,02$] e a hipotensão arterial no momento do diagnóstico da candidemia [HR = 4,79 (1,87 – 12,24), $p < 0,01$] e fatores protetores a terapia antifúngica, tanto com equinocandinas [HR = 0,07 (0,02 – 0,26), $p < 0,01$] quanto com fluconazol [HR = 0,15 (0,05 – 0,41), $p < 0,01$], assim como a remoção do cateter venoso central [HR = 0,35 (0,15 – 0,84), $p = 0,01$]. **Conclusão.** Este estudo contribui para o melhor conhecimento da epidemiologia da candidemia e também de fatores prognósticos que permitem melhorar o manejo clínico destes pacientes.

Palavras-chave: *Candida* spp., candidemia, fatores prognósticos, tratamento antifúngico.

Abstract

Introduction. Candidemia has become increasingly frequent in hospitals and has shown high mortality. Knowing the epidemiology and prognostic factors allows better clinical management of this infection. In view of this, this study aimed to evaluate the incidence of candidemia in a teaching hospital during the past few years, mortality, the prevalence of species causing the infection, as well as prognostic factors. **Methods.** Non-concurrent cohort study was carried out, with inpatients at the Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB), who presented a diagnosis of candidemia during their hospitalization, between the years 2012 and 2019. The clinical data were obtained from the medical records. For the assessment of factors associated with prognosis, in univariate and multiple analysis, the Cox Proportional Regression model was used. Variables with p values below 0.05 were considered significant. **Results.** There were 314 episodes of candidemia in 288 patients. The incidence rate was 1.66 / 1000 admissions. The most prevalent species was *Candida albicans* (38.8%), followed by *C. parapsilosis* complex (20.4%), *C. tropicalis* (15.3%), *C. glabrata* (10.8%) and *C. krusei* (2.5%). In the pediatric population, there was a predominance of the *C. parapsilosis* complex ($p < 0.0001$) and *C. glabrata* in adults ($p = 0.002$). The 30-day mortality rate was 43.4%, being higher in adults than pediatric patients (19.3% vs 54.0%; $p < 0.01$). Independent factors of mortality were liver cirrhosis [HR = 5.03 (1.21 – 20.94), $p = 0.02$] and hypotension at the time of candidemia diagnosis [HR = 4.79 (1.87 – 12.24), $p < 0.01$]. Protective factors were antifungal therapy, both with echinocandins [HR = 0.07 (0.02 – 0.26), $p < 0.01$] and fluconazole [HR = 0.15 (0.05 – 0.41), $p < 0.01$], as well as the removal of the central venous catheter [HR = 0.35 (0.15 – 0.84), $p = 0.01$]. **Conclusion.** This study contributes to a better understanding of the epidemiology and prognostic factors of candidemia that allow to improve the clinical management of these patients.

Keywords: *Candida* spp., candidemia, prognostic factors, antifungal treatment.

Lista de Figuras

- Figura 1.** Taxa de incidência de candidemia em pacientes internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu no período de 2012 a 2019. **29**
- Figura 2.** Distribuição de 314 episódios de candidemia ocorridos entre os anos de 2012 e 2019 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, conforme faixa etária. **29**
- Figura 3.** Mortalidade em 30 dias em 288 pacientes com candidemia, conforme o ano de ocorrência. **32**
- Figura 4.** Mortalidade em 30 dias em 288 pacientes com candidemia entre os anos de 2012 e 2019, conforme a faixa etária. **32**
- Figura 5.** Análise de sobrevida em 30 dias de 105 pacientes com candidemia, entre os anos de 2012 e 2019, conforme a presença de hepatopatia crônica. **37**
- Figura 6.** Análise de sobrevida em 30 dias de 105 pacientes com candidemia, entre os anos de 2012 e 2019, conforme a pressão arterial no momento do diagnóstico. **38**
- Figura 7.** Análise de sobrevida em 30 dias de 105 pacientes com candidemia, entre os anos de 2012 e 2019, conforme o esquema de tratamento. **39**
- Figura 8.** Análise de sobrevida em 30 dias de 105 pacientes com candidemia, entre os anos de 2012 e 2019, conforme o manejo do cateter venoso central. **40**

Lista de Tabelas

- Tabela 1.** Distribuição das espécies de *Candida* em 314 episódios de candidemia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, entre os anos de 2012 e 2019. **30**
- Tabela 2.** Distribuição das espécies de *Candida* em 314 episódios de candidemia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, conforme o ano de ocorrência. **31**
- Tabela 3.** Distribuição das espécies de *Candida* em 314 episódios de candidemia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, conforme a faixa etária do paciente. **31**
- Tabela 4.** Aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais de 105 pacientes com candidemia, conforme o desfecho clínico para cura ou óbito. **35**
- Tabela 5.** Modelo de regressão proporcional de Cox, em análise uni e multivariada, para avaliação dos fatores associados à mortalidade em 30 dias em 105 pacientes com candidemia. **36**

Lista de Quadro

Quadro 1. Fatores de risco para o desenvolvimento de candidemia.

18

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	16
1.1 Justificativa do estudo.....	22
1.2 Objetivos.....	23
2. PACIENTES E MÉTODOS.....	24
2.1 Local do estudo.....	24
2.2 Delineamento e critérios de seleção.....	24
2.3 Coleta de dados.....	25
2.4 Definições.....	25
2.5 Identificação das espécies de <i>Candida</i>	25
2.6 Análise estatística.....	26
3. RESULTADOS.....	27
3.1 Avaliação epidemiológica da candidemia.....	27
3.2 Avaliação dos fatores prognósticos da candidemia.....	33
4. DISCUSSÃO.....	41
5. CONCLUSÕES.....	47
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	48
7. ANEXO.....	55

1. INTRODUÇÃO

Leveduras do gênero *Candida* tiveram o seu nome reconhecido no primeiro Congresso Botânico Internacional de Montreal, em 1959 ^{1,2}. Atualmente, cerca de 200 espécies de *Candida* já foram descritas ². Embora sejam consideradas do mesmo gênero, as diversas espécies de *Candida* se apresentam de forma bastante variada. As células podem ter formatos cilíndricos, ovoides ou globosos. Nenhuma espécie possui forma sexual conhecida ^{1,3}. São leveduras com ampla diversidade genética, morfológica e bioquímica, com capacidade de produzir blastoconídios, pseudo-hifas, em alguns casos, hifas verdadeiras e clamidósporos ³. São micro-organismos que colonizam grande parte dos seres humanos e estão presentes principalmente no trato gastrointestinal. Frequentemente colonizam a mucosa vaginal, trato urinário, cavidade oral e pele ^{4,5}.

Em geral, *Candida* spp. vive de forma comensal, sem causar qualquer prejuízo ao hospedeiro humano. No entanto, disfunções no sistema imunológico podem favorecer a mudança no comportamento destes agentes, que passam a ter comportamento oportunista, tornando-se capazes de causar diversas formas de infecções ^{6,7}, desde quadros leves, tais como candidíase oral e vulvovaginite, comum na comunidade, até as graves, como infecção de corrente sanguínea (ICS), denominada candidemia ⁴.

Associado ao progresso médico, episódios de candidemia surgem claramente como umas das mais frequentes infecções relacionadas à assistência em saúde (IRAS) ⁵. Além disso, as candidemias têm preocupado os profissionais devido a sua elevada taxa de morbidade e mortalidade ^{4,7}. No Brasil, a taxa de incidência chega a 2,5 casos de candidemia por 1.000 internações hospitalares nos hospitais

públicos terciários ⁸. Nos EUA e na Europa, representa entre a quarta e sétima causa mais frequente de ICS. Além da morbidade e mortalidade elevada, casos de candidemia envolvem internações hospitalares prolongadas e alto custo em saúde ⁹.

Embora exista em torno de 20 espécies de *Candida* já relatadas como causadoras de infecções humanas, entre 90% e 95% dos casos de candidemia envolvem cinco principais patógenos, que são: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. complexo parapsilosis* e *C. krusei* ^{4,5,7,9}. Cada uma dessas espécies apresenta características distintas em relação ao perfil de suscetibilidade aos antifúngicos, perfil de virulência frente ao hospedeiro, epidemiologia e variabilidade geográfica ⁷.

Candida albicans, por exemplo, é a espécie mais prevalente em todo o mundo (38% a 70%). No entanto, as outras espécies vêm se tornando motivo de preocupação nos últimos anos. *C. glabrata* está entre o segundo ou terceiro patógeno nos EUA, e é frequentemente associada à candidemia em idosos, portadores de neoplasia e exposição prévia a azólicos e equinocandinas. Complexo *C. parapsilosis*, por sua vez, é comum ser isolada na América do Sul, em recém-nascidos, em pacientes hospitalizados com uso de cateter venoso central (CVC) e em mãos dos profissionais de saúde ⁹. No Brasil, trata-se de um patógeno comum, sem diferenciação de grupo etário ¹⁰, responsável por 15% a 30% das candidemias relatadas ^{6,11}. *C. tropicalis* é frequentemente associada ao paciente com neutropenia e também ao uso de antibióticos. Está entre a segunda ou terceira causa de candidemia em pacientes com câncer ¹². *C. krusei* é o patógeno menos comum entre os cinco mais relatados e está associado a pacientes portadores de neoplasias hematológicas ¹³ e condicionado à imunossupressão severa ⁹.

Grande parte dos episódios de candidemia são adquiridos por translocação de *Candida* spp. pelo trato gastrointestinal. A alteração da microbiota, causada pelo

aumento da colonização de *Candida* spp., uso excessivo de antibióticos, lesões na mucosa intestinal, ou até mesmo mecanismos que estimulem a atrofia como jejum prolongado ou nutrição parenteral total (NPT), são situações que podem colaborar para a translocação até os capilares mesentéricos ¹⁴. Embora haja estudos que comprovem a transmissão nosocomial de *Candida* spp., a via endógena ainda é predominante na candidemia ¹⁵.

Diversos outros fatores de risco para candidemia têm sido identificados. Procedimentos invasivos, tais como o uso de cateter venoso central (CVC), antibióticos de amplo espectro, uso de imunossupressores ou corticoterapia, neutropenia, cirurgia abdominal, longa permanência em unidade de terapia intensiva (UTI), colonização prévia por *Candida* spp., hemodiálise e pancreatite estão entre os principais fatores associados ao desenvolvimento da candidemia (quadro 1). Além da neutropenia, disfunções no sistema imunológico relacionadas ao diabetes, insuficiência renal, ou relacionadas à gravidade da doença são claramente reconhecidas como fatores de risco, especialmente em ambiente de UTI.

Quadro 1. Fatores de risco para o desenvolvimento de candidemia ^{5,15,16,17}.

Neutropenia	Transplante renal
Diabetes	Colonização por <i>Candida</i> spp.
Uso prévio de antibióticos	Nutrição parenteral total
Cateter venoso central	Pancreatite
Corticoterapia ou uso de imunossupressores	Hemodiálise
Hospitalização prolongada	Neoplasias
Internação em terapia intensiva	Cirurgias de grande porte/abdominal

Candidemia em ambiente de UTI é frequentemente relatada. Estima-se que 50% dos casos ocorrem nesse local, evidenciando a gravidade das doenças associadas ⁵. Esse fenômeno pode ser explicado pelas intervenções inerentes ao paciente sob cuidados críticos, como o uso de via aérea definitiva, cateteres urinários, imunossupressores e implante de CVC ¹⁵.

Em um estudo multicêntrico realizado em hospitais universitários na França, foram avaliados 121 pacientes imunossuprimidos com candidemia. O auxílio de ventilação mecânica, transplantes de células tronco, a gravidade da doença e o uso de vasopressores foram associados a desfechos desfavoráveis ¹⁶. A grande maioria dos pacientes apresentava ao menos um fator de risco para desenvolver candidemia: 94% usavam CVC, 81% eram colonizados previamente por *Candida* spp., 30% faziam uso de NPT, 38% recebiam terapia pós-transplante renal e 12% haviam sido submetidos à cirurgia abdominal. Neste caso, o estudo apresentou mortalidade hospitalar de 60% ¹⁶.

Embora candidemia em UTI possa ultrapassar entre 10 e 20 vezes o número de casos, quando comparado aos ambientes de cuidados não intensivos ¹⁵, o aumento de casos de candidemia em pacientes internados em enfermarias clínicas vem sendo observado. Um estudo realizado recentemente na Itália observou pacientes não neutropênicos internados em enfermarias e encontrou fatores de riscos peculiares. Sepses graves, infecção por *Clostridium difficile*, diabetes, NPT, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), uso de glicopeptídeos, o uso de cateter central de inserção periférica (PICC), terapias imunossupressoras estavam entre os fatores associados à candidemia. A mortalidade hospitalar demonstrada pelo estudo foi de 40,4%. Este cenário surge como um novo desafio, tendo em vista a escassez de homogeneidade e a falta de sintomas específicos acerca desses pacientes ¹⁸.

Apesar do desenvolvimento de novas terapias para candidemia, em especial as equinocandinas, pouco impacto tem sido observado na redução destas taxas nos últimos 20 anos ¹⁹. Grande parte do número elevado de mortalidade por candidemia pode ser atribuído à dificuldade diagnóstica ¹⁹. A hemocultura permanece como método padrão ouro para o diagnóstico e identificação de *Candida* spp. na corrente sanguínea. No entanto, a sensibilidade deste método é de 50% e o resultado somente poderá ser obtido após pelo menos 48 horas da coleta ^{20, 21}, fato que retarda o diagnóstico e conseqüentemente a introdução do antifúngico e, em muitos casos, a evolução da doença para o óbito pode anteceder o resultado positivo ²¹.

Outros testes, não baseados em cultura, estão sendo realizados. Correspondem a biomarcadores, que podem auxiliar futuramente no tratamento da candidemia. Testes que utilizam a amplificação de DNA também vêm sendo utilizados. Apesar de números promissores, algumas técnicas sofrem com a falta de padronização ^{19,21}. Deste modo, permanece a necessidade de novos estudos com intuito de diminuir o tempo entre o início da infecção e o diagnóstico da candidemia, já que nenhum teste até agora tem mostrado redução na mortalidade ²¹.

O desenvolvimento das equinocandinas foi um importante avanço no manejo das candidemias. Sua elevada potência e baixa toxicidade permitiram que esta classe de antifúngicos pudessem substituir aqueles anteriormente empregados para este fim, como o fluconazol e a anfotericina B. Nos EUA, pode-se observar redução da mortalidade com uso de equinocandinas em UTIs às custas da ampla utilização desta classe de antifúngicos, baseado apenas em fatores de risco para sua indicação. No entanto, esta estratégia apresenta efeitos negativos, tais como custos elevados desnecessários e, principalmente, a indução de resistência ¹⁹.

Alguns fatores associados ao pior prognóstico na candidemia já foram identificados. Andes e colaboradores realizaram uma meta-análise de sete ensaios clínicos e observaram que idade mais avançada, APACHE II score mais elevado, uso de imunossupressores e infecção por *C. tropicalis* foram fatores independentes associados ao óbito, enquanto que uso de equinocandinas como tratamento inicial e remoção de CVC apareceram como fatores de melhor prognóstico ²². Como colocado anteriormente, as equinocandinas são antifúngicos de elevada potência para tratamento de candidemias e com efeitos colaterais brandos. Além disso, garantem cobertura para as espécies mais prevalentes na candidemia, em especial *C. krusei* e *C. glabrata*, cuja resistência ao fluconazol impacta de forma significativa no tratamento desta infecção ⁴.

Embora esta meta-análise tenha observado que a remoção do CVC melhore o prognóstico, este tem sido um ponto de grande discussão, visto que existem estudos com resultados divergentes ^{16, 22}. Acredita-se que estas divergências aconteçam, pois nestas pesquisas não foi avaliado o momento de retirada do cateter nem a indicação da origem da candidemia, que pode estar relacionada à translocação do trato gastro-intestinal.

1.1 Justificativa do estudo

Diante do cenário exposto, torna-se importante que os hospitais conheçam sua incidência de candidemia, bem como o perfil de espécies causadoras desta infecção. Isto impacta sobre a escolha empírica dos antifúngicos, no momento da suspeita clínica, quando ainda não se dispõe de resultado de culturas para se definir o fármaco a ser utilizado. Por este motivo, ampliar as casuísticas nacionais é de grande valia. Outro ponto importante é conhecer o impacto da terapia antifúngica, em especial pela introdução das equinocandinas e seu impacto sobre a mortalidade por candidemia. Todas estas avaliações permitem que o serviço melhore sua qualidade de assistência.

Além disso, faz-se necessário identificar o papel da remoção do CVC como fator prognóstico nas candidemias. Na maioria dos pacientes com candidemia existe necessidade do uso de CVC, uma vez que, em grande parte, são pacientes em UTIs, em uso de drogas vasoativas ou nutrição parenteral. Estas condições impossibilitam de se deixar o paciente sem CVC. Diante da candidemia, a opção é a troca deste dispositivo. No entanto, riscos deste procedimento existem, tais como pneumotórax, hemotórax, sangramentos significativos em pacientes com discrasias sanguíneas e mesmo uma superinfecção, em geral, por uma bactéria. Portanto, é de grande importância se definir a real necessidade da remoção do CVC nas candidemias.

1.2 Objetivos

O objetivo geral deste estudo foi avaliar a epidemiologia e os fatores prognósticos de pacientes com candidemia internados em um hospital de ensino.

Foram objetivos específicos:

1. Avaliar a incidência de candidemia, conforme o ano de ocorrência;
2. Avaliar as espécies causadoras de candidemia e seu comportamento ao longo dos anos;
3. Avaliar a mortalidade em 30 dias, conforme o ano de ocorrência e a faixa etária;
4. Avaliar o impacto dos fatores clínicos presentes no momento do diagnóstico da candidemia e o manejo clínico no prognóstico dos pacientes.

2. PACIENTES E MÉTODOS

Este estudo foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE): 21832719.9.0000.5411.

2.1 Local do estudo

O estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB). Este hospital é terciário, com 500 leitos ativos, cinco Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), um berçário de alto risco (UTI neonatal) e diversas unidades de internação de pacientes clínicos, cirúrgicos e pediátricos.

2.2 Delineamento e critérios de seleção

Foi realizado um estudo de coorte não concorrente, com os pacientes atendidos no HCFMB que apresentaram diagnóstico de candidemia durante sua internação, entre os anos de 2012 e 2019. Esse diagnóstico foi considerado para todos os casos que apresentaram, ao menos, uma hemocultura positiva, central ou periférica, para fungos do gênero *Candida*, tanto de origem hematogênica como de sítios profundos. As hemoculturas foram coletadas mediante a suspeita clínica de infecção.

Para avaliação da incidência, foram considerados todos os episódios de candidemia ocorridos no período acima definido. Para avaliação dos fatores prognósticos, foram incluídos no estudo os casos em que foi possível o acesso aos

dados clínicos. Apenas o primeiro episódio de candidemia de cada paciente foi considerado na medida do prognóstico. Pacientes com idade inferior a 18 anos foram excluídos desta avaliação.

2.3 Coleta de dados

Foram coletados dados demográficos, comorbidades, manifestações clínicas, uso de dispositivos invasivos, presença de infecções bacterianas associadas e manejo clínico dos pacientes. Estas informações foram registradas em ficha clínica padronizada, conforme apresentado no Anexo 1.

2.4 Definições

A taxa de incidência de candidemia foi calculada pela relação entre o número de episódios de candidemia e o total de admissões no período. Devido à grande dificuldade de se definir a causa de óbito de muitos pacientes, foram considerados óbitos relacionados à candidemia todos aqueles que ocorreram durante os 30 dias após a coleta da hemocultura positiva. Por se tratar de uma coorte retrospectiva, foi considerado o termo mortalidade para se designar os óbitos relacionados à candidemia. A mortalidade em 30 dias foi calculada pela proporção entre o número de óbitos e o total de pacientes com candidemia. Foi considerada como desfecho primário a variável dicotômica óbito.

2.5 Identificação das espécies de Candida

As amostras de sangue foram coletadas em frascos: adulto (8 – 10 mL) ou pediátrico (1 – 3 mL), contendo o meio BD BACTEC™ específico para aeróbios e/ou fungos em meio BD BACTEC™ Myco F Lytic, colocados em sistema automatizado para se avaliar o crescimento fúngico. Após o reconhecimento do crescimento fúngico, as amostras foram analisadas pelo sistema VITEK® 2 para identificação de espécie e sensibilidade ao fluconazol. Quando não foi possível a plena identificação da espécie pelo sistema VITEK® 2, os isolados foram avaliados também em sistema MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight), Biomerieux.

2.6 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas no programa SPSS IBM®, versão 23. As variáveis categóricas foram apresentadas em porcentagem e as contínuas como mediana, 1º e 3º quartis. Na análise univariada, foi utilizado o teste de Qui-quadrado ou Exato de Fisher para as variáveis categóricas independentes e Teste U de Mann-Whitney para as contínuas não-paramétricas. Para a avaliação dos fatores associados ao prognóstico, em análise univariada e múltipla, foi utilizado o modelo de Regressão Proporcional de Cox. Para o modelo inicial de análise múltipla foram incluídas as variáveis com valor de p menores que 0,1 na univariada. Para o modelo final, também, entraram os confundidores, cuja inclusão modificou em mais de 10% o valor do *Hazard Ratio* de qualquer uma das variáveis do modelo inicial²³. Para as variáveis que se mostraram fatores independentes de associação com o prognóstico foi construída a curva de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier. Foram consideradas significativas as variáveis com valores de p inferiores a 0,05.

3. RESULTADOS

3.1 Avaliação epidemiológica da candidemia

No período de junho de 2012 a outubro de 2019, 288 pacientes tiveram diagnóstico de candidemia, sendo que em 17 deles houve mais de um episódio, totalizando 314 episódios de infecção de corrente sanguínea por fungos do gênero *Candida*.

A taxa média de incidência de candidemia foi de 1,66 episódios por 1000 admissões hospitalares. A Figura 1 apresenta a taxa de incidência, conforme o ano de ocorrência da candidemia.

Houve semelhante distribuição entre os sexos, com 53,5% de pacientes do sexo masculino e 46,5% do sexo feminino. A mediana de idade foi de 49 anos [9 – 67]. A distribuição por faixa de idade está apresentada na Figura 2 e indica que dois terços dos episódios ocorreram na população adulta, acima dos 19 anos.

A espécie mais prevalente foi *C. albicans*, seguida do complexo *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* e *C. krusei* (Tabela 1). Na avaliação anual, *C. albicans* teve maior incidência, exceto nos anos de 2015 e 2016, onde houve predomínio do complexo *C. parapsilosis*. Observou-se redução da incidência de *C. albicans* entre os anos de 2014 e 2016 ($p=0,006$), e aumento do complexo *C. parapsilosis* no mesmo período ($p<0,01$) [Tabela 2].

Na distribuição das espécies de *Candida* de acordo com a idade dos pacientes, houve predomínio de *C. albicans* para todas as faixas etárias, exceto para os indivíduos de 1 – 19 anos, em que predominou complexo *C. parapsilosis*. Observou-se redução de episódios de candidemia por complexo *C. parapsilosis* a

partir dos 20 anos de idade (34,9 vs 13,0%; $p < 0,01$), enquanto que houve aumento das infecções por *C. glabrata* (1,9 vs 15,4%; $p < 0,01$). O grupo das espécies pouco prevalentes formadas por *C. pelliculosa*, *C. lusitaniae*, *C. famata*, *C. guillermondii*, *C. haemulonii*, *C. intermedia* e *C. dubliniensis* predominaram nos pacientes com idade abaixo de 20 anos (13,2 vs 2,9%; $p < 0,01$). A Tabela 3 apresenta a distribuição das espécies segundo a faixa etária dos pacientes.

125 pacientes evoluíram para o óbito nos primeiros 30 dias de candidemia, gerando uma taxa de mortalidade geral de 43,4%. Embora tenham havido variações anuais nesta taxa de mortalidade, nenhuma diferença foi identificada entre os anos de 2012 e 2019 ($p > 0,05$), conforme apresenta a Figura 3. Em relação à faixa etária, observou-se menor mortalidade na população pediátrica e neonatal comparada à população adulta e idosa (19,3% vs 54,0%; $p < 0,01$). Pacientes com idade superior a 65 anos tiveram a maior mortalidade (67,4%), seguidos daqueles com idade entre 45 – 65 anos (48,7%), 20 – 44 anos (31,4%), 1 – 19 anos (18,2%) e menores de um ano (21,2%). A Figura 4 apresenta em detalhes a relação de mortalidade entre as faixas etárias.

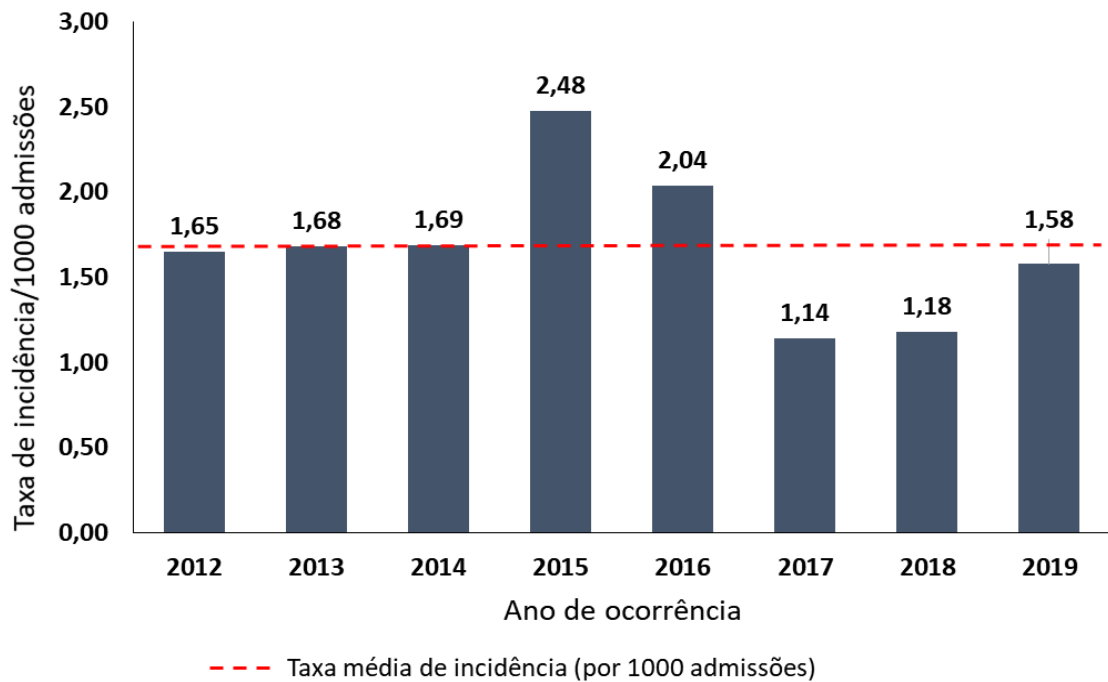


Figura 1. Taxa de incidência de candidemia em pacientes internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu no período de 2012 a 2019.

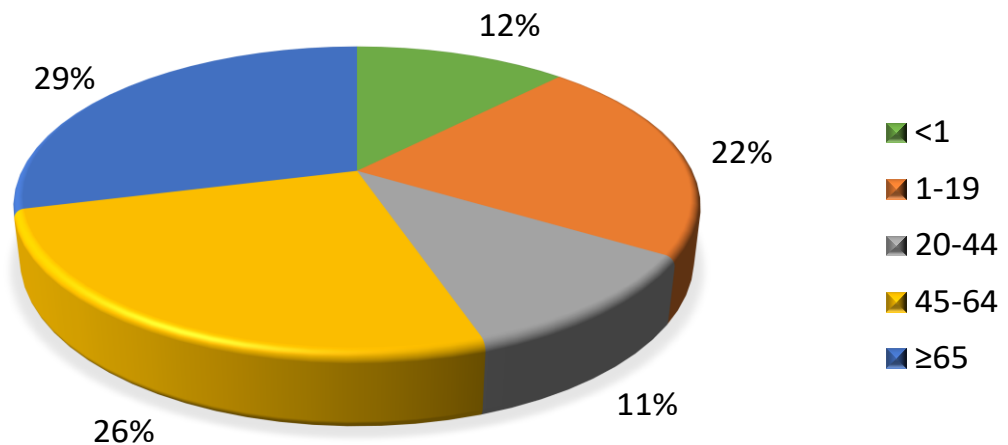


Figura 2. Distribuição de 314 episódios de candidemia ocorridos entre os anos de 2012 e 2019 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, conforme faixa etária.

Tabela 1. Distribuição das espécies de *Candida* em 314 episódios de candidemia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, entre os anos de 2012 e 2019.

Espécie de <i>Candida</i>	n (%)
<i>C. albicans</i>	122 (38,8)
Complexo <i>C. parapsilosis</i>	64 (20,4)
<i>C. tropicalis</i>	48 (15,3)
<i>C. glabrata</i>	34 (10,8)
<i>C. krusei</i>	08 (2,5)
<i>C. pelliculosa</i>	07 (2,2)
<i>C. lusitaniae</i>	05 (1,6)
<i>C. famata</i>	03 (1,0)
<i>C. guillermondii</i>	02 (0,6)
<i>C. haemulonii</i>	01 (0,3)
<i>C. intermédia</i>	01 (0,3)
<i>C. dubliniensis</i>	01 (0,3)
<i>C. spp</i> (espécie não identificada)	18 (5,7)

Tabela 2. Distribuição das espécies de *Candida* em 314 episódios de candidemia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, conforme o ano de ocorrência.

	Ano de ocorrência								Valor de p
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	
Número de episódios	21	37	41	58	47	27	36	47	
Espécie de <i>Candida</i> (%)									
<i>C. albicans</i>	42,9 ^{ab}	54,1 ^a	29,3 ^b	22,4 ^b	29,8 ^b	55,6 ^a	52,8 ^a	42,6 ^{ab}	0,006
<i>C. parapsilosis</i>	23,8 ^{ab}	8,1 ^b	26,8 ^a	29,3 ^a	40,4 ^a	3,7 ^b	11,1 ^b	8,5 ^b	<0,0001
<i>C. tropicalis</i>	14,3	13,5	19,5	15,5	6,4	18,5	11,1	23,4	0,45
<i>C. glabrata</i>	4,8	8,1	4,9	17,2	12,8	0,0	11,1	17,0	0,16
<i>C. krusei</i>	0,0	2,7	7,3	0,0	4,3	0,0	0,0	4,3	0,29

Letras diferentes indicam diferença entre os valores apresentados ($p < 0,05$), sendo $a > b$.

Tabela 3. Distribuição das espécies de *Candida* em 314 episódios de candidemia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, conforme a faixa etária do paciente.

	Anos de vida					Valor de p
	< 1	1 – 19	20 – 44	45 – 64	≥ 65	
Número de episódios	38	68	35	82	91	
Espécie de <i>Candida</i> (%)						
<i>C. albicans</i>	39,5 ^a	17,6 ^b	48,6 ^a	41,5 ^a	48,3 ^a	0,001
<i>C. parapsilosis</i>	26,3 ^{ab}	39,7 ^a	8,6 ^{bc}	15,8 ^b	12,1 ^{bc}	<0,0001
<i>C. tropicalis</i>	7,9	19,1	14,3	17,1	14,3	0,61
<i>C. glabrata</i>	2,6 ^b	1,5 ^b	17,1 ^a	18,3 ^a	12,1 ^{ab}	0,002
<i>C. krusei</i>	0,0	1,5	2,9	3,7	3,3	0,84
Outras espécies*	18,4 ^a	10,3 ^{ab}	2,9 ^b	2,4 ^b	3,3 ^b	0,008

Letras diferentes indicam diferença entre os valores apresentados ($p < 0,05$), sendo $a > b > c$.

*Outras espécies = *C. pelliculosa*, *C. lusitanae*, *C. famata*, *C. guillemontii*, *C. haemulonii*, *C. intermedia* e *C. dubliniensis*.

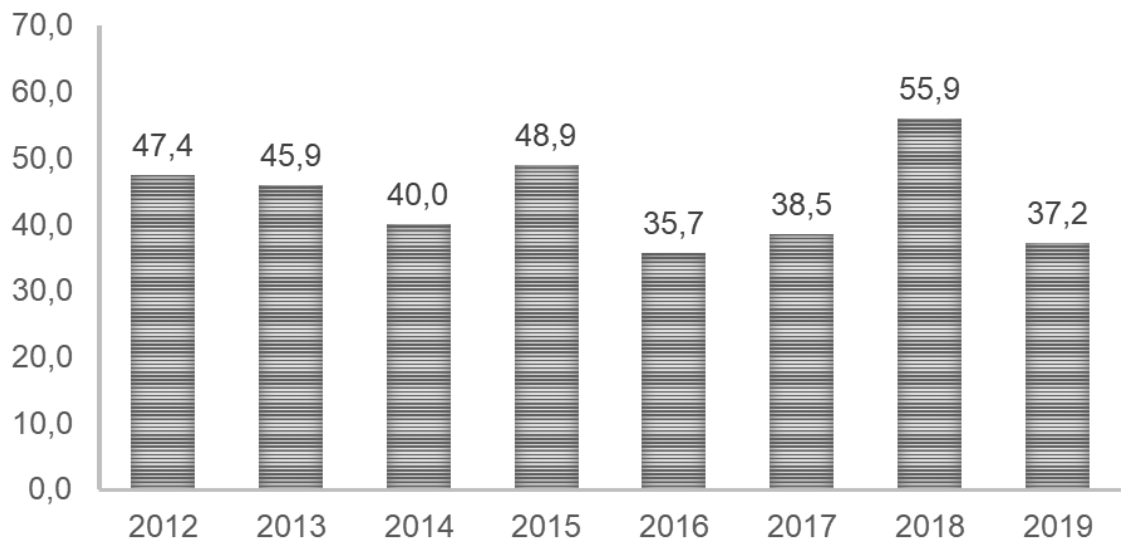


Figura 3. Mortalidade em 30 dias em 288 pacientes com candidemia, conforme o ano de ocorrência.

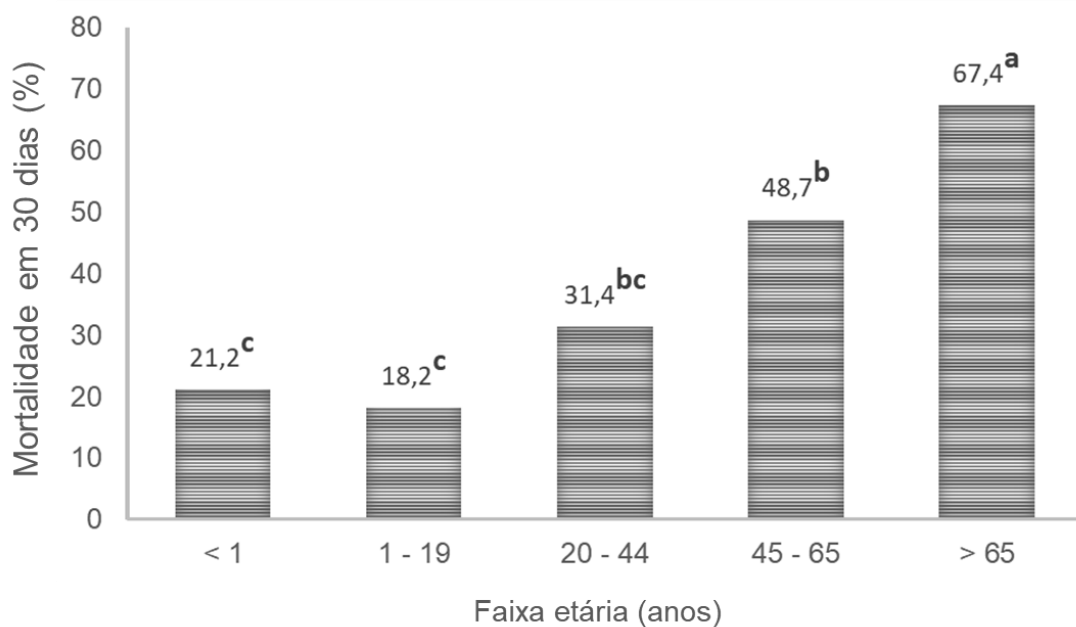


Figura 4. Mortalidade em 30 dias em 288 pacientes com candidemia entre os anos de 2012 e 2019, conforme a faixa etária. Letras iguais indicam semelhança estatística ($p > 0,05$) enquanto que letras diferentes demonstram diferenças ($p < 0,05$), sendo que $a > b > c$.

3.2 Avaliação dos fatores prognósticos da candidemia

Para o estudo dos fatores prognósticos foram avaliados 105 pacientes, com idade maior ou igual a 18 anos, distribuídos nos anos de 2012 a 2019. O óbito em 30 dias ocorreu em 52 pacientes (49,5%). A mediana de tempo para o óbito foi de 5 dias [2 – 12]. 30 pacientes (28,6%) não receberam terapia antifúngica no hospital do estudo, devido ao óbito ter ocorrido antes do resultado da hemocultura, ou pela transferência para outro serviço.

As características epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e terapêuticas dos 105 pacientes estão descritas na Tabela 4, conforme o desfecho clínico que apresentaram. Os pacientes que sobreviveram à candidemia tinham idade inferior àqueles que morreram (54,0 [42,0 – 67,0] vs 67,5 [52,5 – 76,5]; $p=0,01$). Nos pacientes que evoluíram para o óbito, observou-se maior prevalência de insuficiência renal (67,3 vs 37,7%; $p<0,01$), cirrose hepática (13,5 vs 1,9%; $p=0,03$), neoplasia maligna (36,5 vs 17,0%; $p=0,03$) e corticoterapia (42,3 vs 13,2%; $p<0,01$). O escore de Charlson foi maior para estes pacientes (04 [02 – 05] vs 02 [02 – 04]; $p<0,01$) e houve maior prevalência de internação em UTI (65,4 vs 41,5%; $p=0,01$) e intubação orotraqueal (71,2 vs 50,9%; $p=0,04$). A presença de hipotensão arterial no momento do diagnóstico da candidemia foi maior nos pacientes que morreram (82,7 vs 47,2%; $p<0,01$). Houve maior incidência de infecção por *C. albicans* nos pacientes que sobreviveram (58,5 vs 34,6%; $p=0,02$) e de *C. tropicalis* naqueles que morreram (30,8 vs 13,2%; $p=0,03$). O tratamento antifúngico com equinocandinas foi maior nos sobreviventes (50,9 vs 21,2%; $p<0,01$), assim como a remoção do cateter venoso central (66,0 vs 38,5%; $p<0,01$).

A Tabela 5 apresenta a avaliação dos fatores prognósticos para mortalidade em 30 dias em pacientes com candidemia. Na análise multivariada, pelo modelo de regressão proporcional de Cox, foram fatores independentes de mortalidade a presença de cirrose hepática [HR = 5,03 (1,21 – 20,94), $p=0,02$] e hipotensão arterial no momento do diagnóstico da candidemia [HR = 4,79 (1,87 – 12,24), $p<0,01$), e fatores para maior sobrevida a terapia antifúngica, tanto com equinocandinas [HR = 0,07 (0,02 – 0,26), $p<0,01$] quanto com fluconazol [HR = 0,15 (0,05 – 0,41), $p<0,01$), assim como a remoção do cateter venoso central [HR = 0,35 (0,15 – 0,84), $p=0,01$]. Observou-se apenas uma tendência de menor mortalidade nos pacientes tratados com equinocandinas comparados com o fluconazol [HR = 0,49 (0,22 – 1,06), $p=0,07$]. As Figuras de 5 a 8 apresentam a curva de sobrevida dos pacientes para estas variáveis identificadas no modelo de análise múltipla.

Tabela 4. Aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais de 105 pacientes com candidemia conforme o desfecho clínico para cura ou óbito. Variáveis categóricas são apresentadas como número absoluto e porcentagem entre parênteses e variáveis contínuas como mediana, primeiro e terceiro quartis.

	Cura (n=53)	Óbito (n=52)	Valor de p
Idade (anos)	54 [42 – 67]	67,5 [52,5 – 76,5]	0,01
Sexo masculino	30 (56,6)	30 (57,7)	1,00
Comorbidades			
Diabete	11 (20,8)	13 (25,0)	0,64
Acidente vascular cerebral	09 (17,0)	11 (21,2)	0,62
HIV/aids	04 (7,5)	01 (1,9)	0,36
Insuficiência renal	20 (37,7)	35 (67,3)	0,003
Cirrose hepática	01 (1,9)	07 (13,5)	0,03
Doença pulmonar obstrutiva crônica	02 (3,8)	03 (5,8)	0,67
Trauma	05 (9,4)	02 (3,8)	0,43
Cardiopatía	04 (7,5)	10 (19,2)	0,09
Neoplasia	09 (17,0)	19 (36,5)	0,03
Doença auto-imune	06 (11,3)	04 (7,7)	0,74
Escore de Charlson	02 [02 – 04]	04 [02 – 05]	0,003
Condições clínicas no momento da candidemia			
Internação em unidade de terapia intensiva	22 (41,5)	34 (65,4)	0,01
Intubação orotraqueal	27 (50,9)	37 (71,2)	0,04
Uso de sonda vesical de demora	38 (71,7)	46 (88,5)	0,05
Uso de cateter venoso central	43 (81,1)	44 (84,6)	0,79
Hemodiálise	07 (13,2)	12 (23,1)	0,21
Uso de imunossupressores	04 (7,5)	06 (11,5)	0,52
Corticoterapia	07 (13,2)	22 (42,3)	0,001
Neutrófilos séricos < 500 células/mm ³	00 (0,0)	02 (3,8)	0,24
Hipotensão arterial	25 (47,2)	43 (82,7)	0,0001
Abscesso intra-abdominal	13 (24,5)	04 (7,7)	0,03
Espécie de <i>Candida</i>			
<i>C. albicans</i>	31 (58,5)	18 (34,6)	0,02
<i>C. tropicalis</i>	07 (13,2)	16 (30,8)	0,03
<i>C. parapsilosis</i>	05 (9,4)	05 (9,6)	1,00
<i>C. glabrata</i>	08 (15,1)	05 (9,6)	0,55
<i>C. krusei</i>	00 (0,0)	03 (5,8)	0,11
Outras	02 (3,8)	05 (9,6)	0,26
Infecção bacteriana associada			
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina	03 (5,7)	06 (11,5)	0,31
Enterococos resistente à vancomicina	03 (5,7)	04 (7,7)	0,71
Enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos	05 (9,4)	01 (1,9)	0,20
<i>Acinetobacter baumannii</i>	09 (17,0)	06 (11,5)	0,57
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	07 (13,2)	04 (7,7)	0,52
Manejo clínico			
Não tratado	06 (11,3)	25 (48,1)	<0,0001
Tratados com equinocandinas	27 (50,9)	11 (21,2)	0,002
Tratados com fluconazol	20 (37,7)	16 (30,8)	0,58
Remoção de cateter venoso central	35 (66,0)	20 (38,5)	0,006

Tabela 5. Modelo de regressão proporcional de Cox, em análise uni e multivariada, para avaliação dos fatores associados à mortalidade em 30 dias em 105 pacientes com candidemia.

	Análise univariada		Análise multivariada	
	HR (IC95%)	Valor de p	HR (IC95%)	Valor de p
Idade	1,02 (1,01 – 1,03)	0,01	1,01 (0,98 – 1,03)	0,43
Sexo masculino	1,03 (0,59 – 1,78)	0,91	---	---
Comorbidades				
Diabete	1,17 (0,62 – 2,20)	0,61	---	---
Acidente vascular cerebral	1,30 (0,66 – 2,53)	0,43	0,72 (0,24 – 2,13)	0,56
HIV/aids	0,29 (0,04 – 2,10)	0,22	0,24 (0,01 – 5,00)	0,35
Insuficiência renal	2,22 (1,24 – 3,97)	0,007	1,57 (0,59 – 4,22)	0,36
Cirrose hepática	3,71 (1,64 – 8,34)	0,001	5,03 (1,21 – 20,94)	0,02
Doença pulmonar obstrutiva crônica	1,37 (0,42 – 4,42)	0,59	3,85 (0,75 – 19,77)	0,10
Trauma			---	---
Cardiopatia	2,04 (1,01 – 4,09)	0,04	1,97 (0,71 – 5,41)	0,18
Neoplasia	1,76 (1,01 – 3,11)	0,04	2,44 (0,72 – 8,31)	0,15
Doença auto-imune	0,69 (0,24 – 1,92)	0,48	0,45 (0,11 – 1,90)	0,28
Escore de Charlson	1,13 (1,02 – 1,26)	0,01	1,03 (0,78 – 1,35)	0,84
Condições clínicas na candidemia				
Internação em UTI	1,67 (0,94 – 2,96)	0,07	0,57 (0,21 – 1,58)	0,28
Intubação orotraqueal	1,62 (0,89 – 2,96)	0,11	---	---
Uso de sonda vesical de demora	1,90 (0,81 – 4,46)	0,13	---	---
Uso de cateter venoso central	1,07 (0,50 – 2,27)	0,85	---	---
Hemodiálise	1,64 (0,86 – 3,14)	0,13	---	---
Uso de imunossupressores	1,17 (0,50 – 2,76)	0,70	---	---
Corticoterapia	2,35 (1,35 – 4,09)	0,002	1,93 (0,76 – 4,87)	0,16
Neutrófilos séricos < 500 células/mm ³	3,05 (0,73 – 12,62)	0,12	---	---
Hipotensão arterial	3,33 (1,62 – 6,84)	<0,01	4,79 (1,87 – 12,24)	<0,01
Abscesso intra-abdominal	0,32 (0,11 – 0,88)	0,02	0,59 (0,18 – 1,91)	0,38
Ano da candidemia	0,90 (0,80 – 1,03)	0,14	---	---
Espécie de Candida				
<i>C. albicans</i> (referência)	---	---	---	---
<i>C. tropicalis</i>	2,30 (1,17 – 4,53)	0,01	1,37 (0,52 – 3,57)	0,51
<i>C. parapsilosis</i>	1,58 (0,58 – 4,27)	0,36	3,19 (0,88 – 11,56)	0,07
<i>C. glabrata</i>	1,11 (0,41 – 3,00)	0,82	0,81 (0,25 – 2,62)	0,73
<i>C. krusei</i>	4,36 (1,27 – 14,99)	0,01	1,88 (0,44 – 7,95)	0,38
Outras	2,43 (0,89 – 6,62)	0,08	1,15 (0,35 – 3,77)	0,81
Infecção bacteriana associada				
MRSA	1,45 (0,62 – 3,40)	0,38	2,26 (0,70 – 7,27)	0,16
VRE	1,04 (0,37 – 2,89)	0,93	1,59 (0,39 – 6,47)	0,51
CRE	0,26 (0,03 – 1,94)	0,19	---	---
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0,79 (0,34 – 1,87)	0,60	1,81 (0,60 – 5,49)	0,29
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,55 (0,19 – 1,53)	0,25	0,64 (0,16 – 2,51)	0,52
Manejo clínico				
Não tratado (referência)	---	---	---	---
Tratado com fluconazol	0,14 (0,06 – 0,28)	<0,01	0,15 (0,05 – 0,41)	<0,01
Tratado com equinocandinas	0,07 (0,03 – 0,15)	<0,01	0,07 (0,02 – 0,26)	<0,01
Remoção de cateter venoso central	0,31 (0,17 – 0,55)	<0,01	0,35 (0,15 – 0,84)	0,01

HR = Hazard ratio; IC95% = intervalo de confiança a 95%; UTI = unidade de terapia intensiva; MRSA = *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina; VRE = *Enterococcus* spp resistente à vancomicina; CRE = enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos.

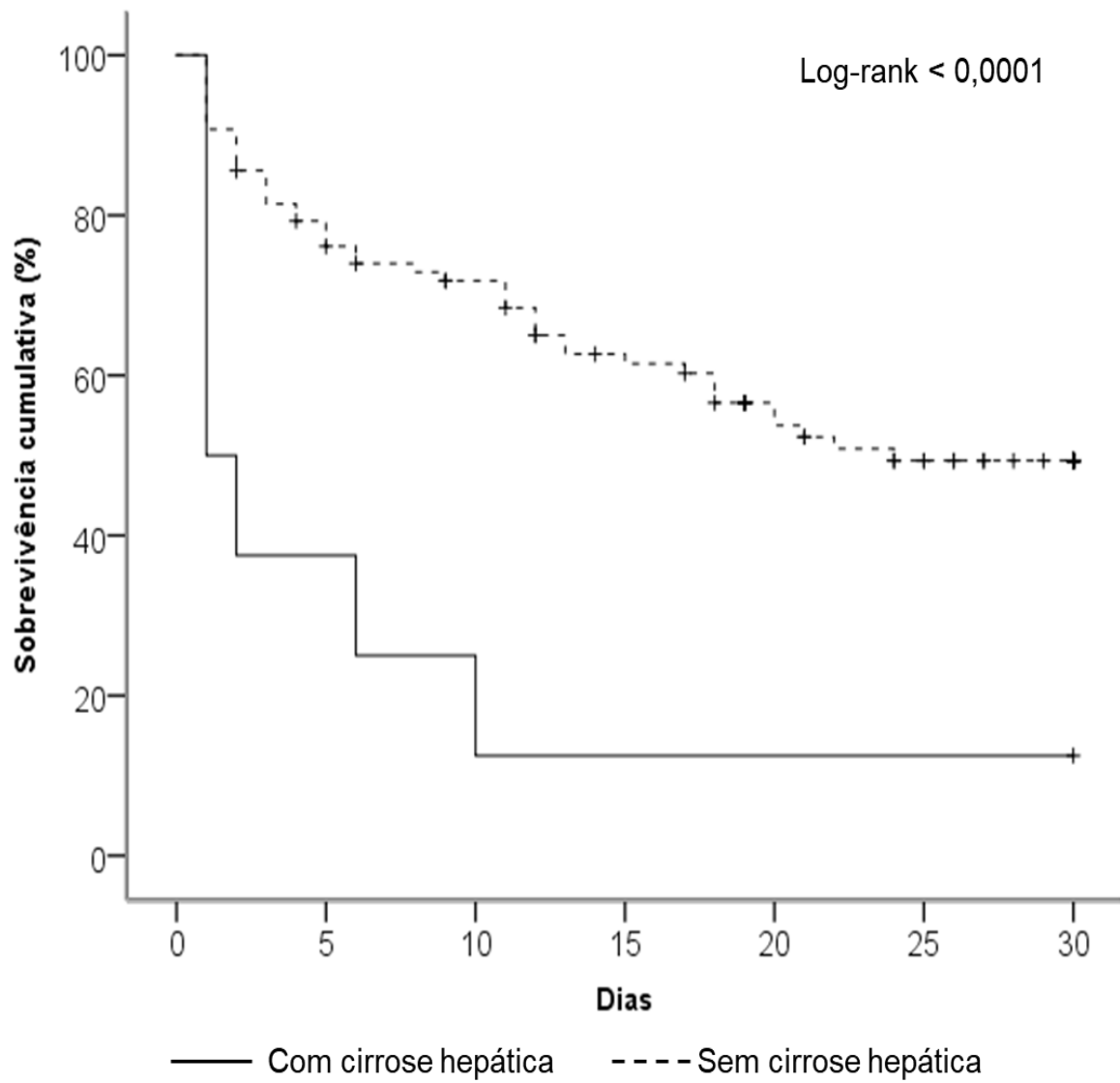


Figura 5. Análise de sobrevida em 30 dias de 105 pacientes com candidemia, entre os anos de 2012 e 2019, conforme a presença de hepatopatia crônica.

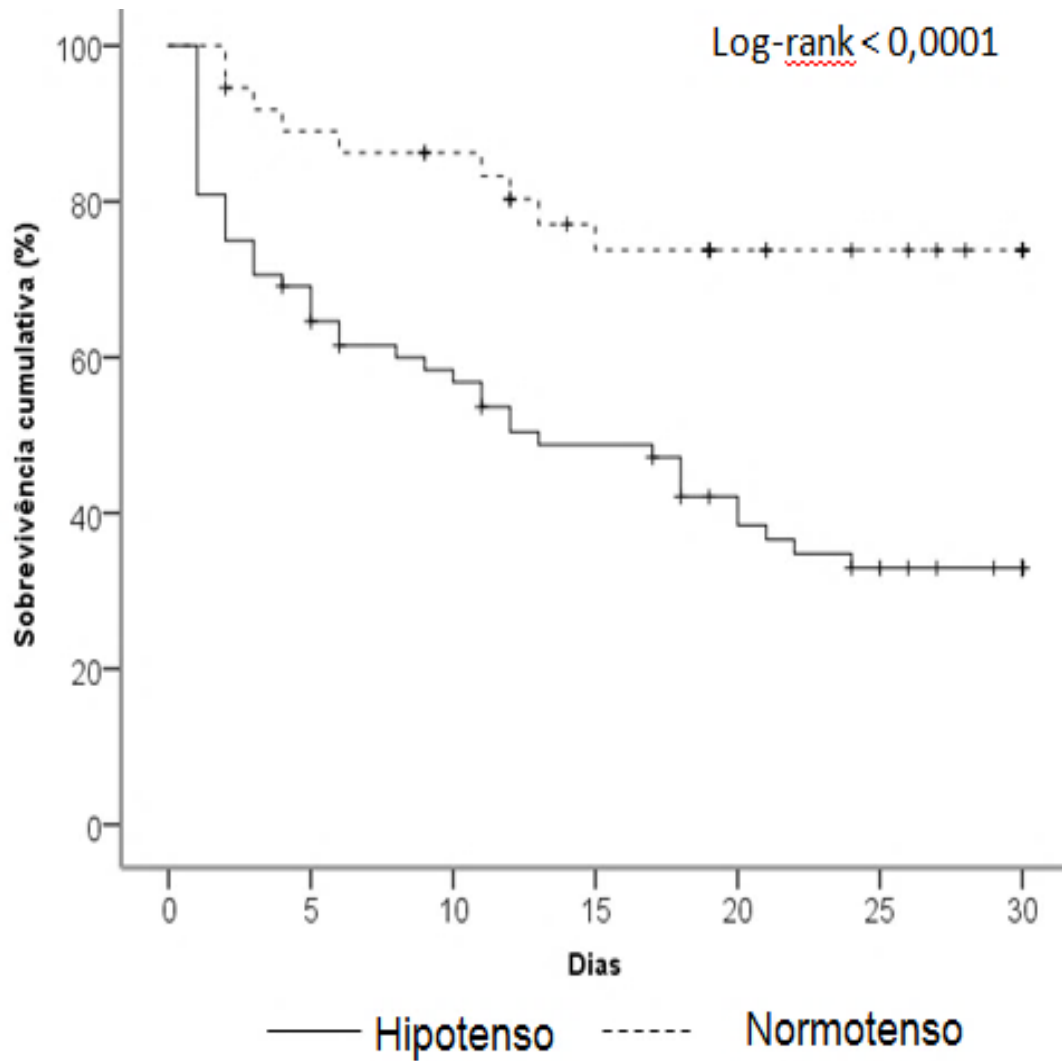


Figura 6. Análise de sobrevida em 30 dias de 105 pacientes com candidemia, entre os anos de 2012 e 2019, conforme a pressão arterial no momento do diagnóstico.

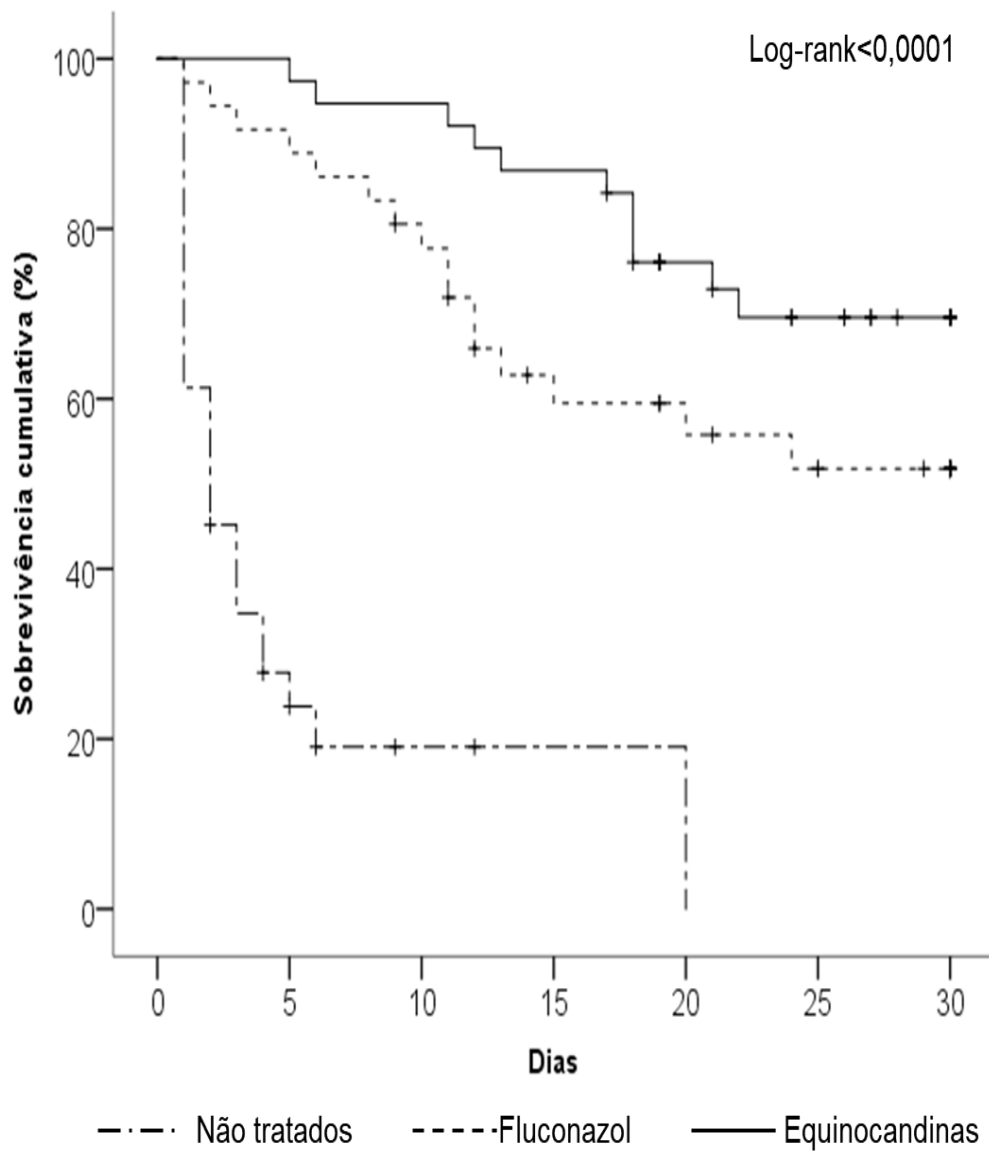


Figura 7. Análise de sobrevida em 30 dias de 105 pacientes com candidemia, entre os anos de 2012 e 2019, conforme o esquema de tratamento.

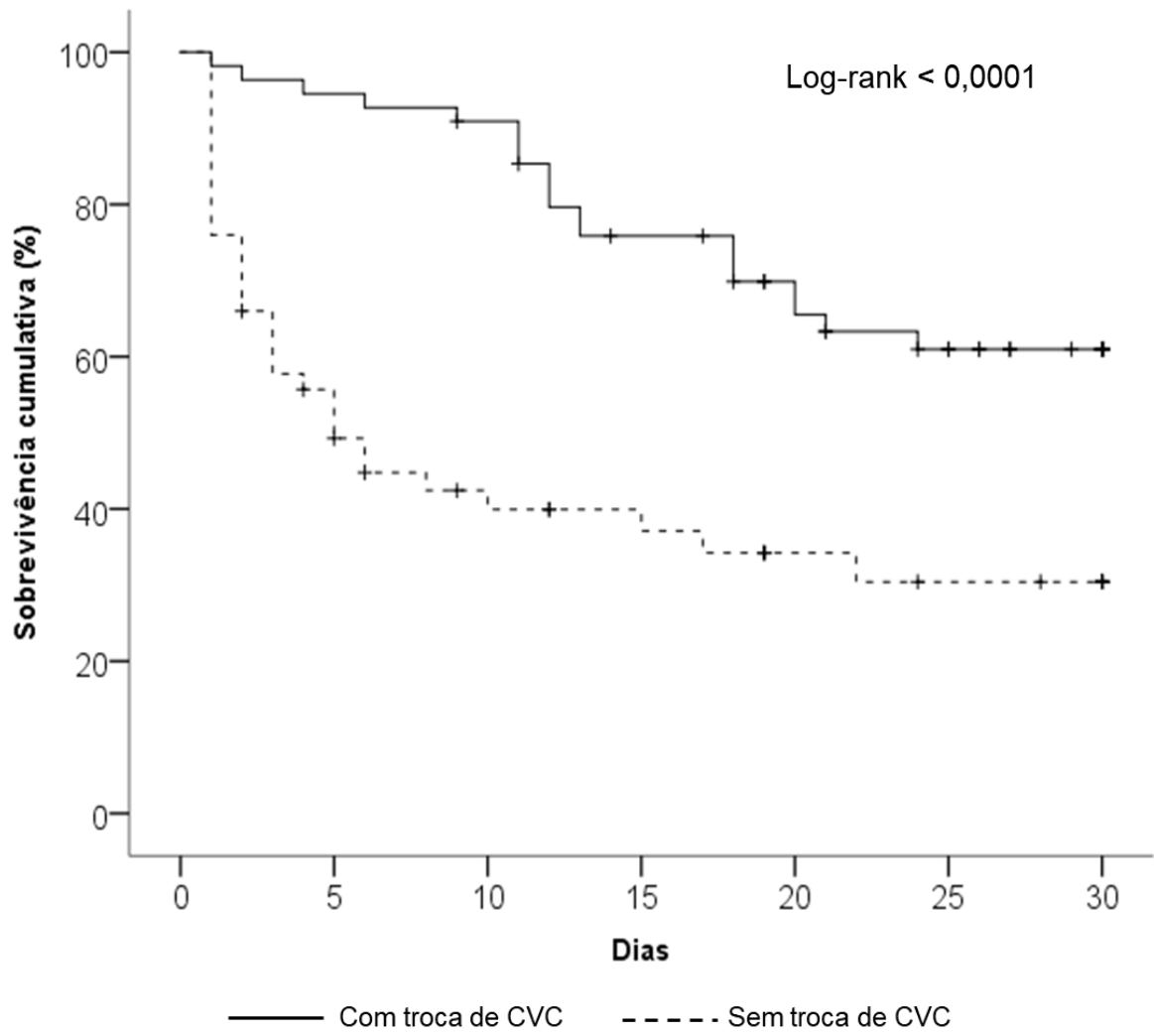


Figura 8. Análise de sobrevida em 30 dias de 105 pacientes com candidemia, entre os anos de 2012 e 2019, conforme o manejo do cateter venoso central.

4. DISCUSSÃO

A candidemia tem sido motivo de preocupação nas últimas décadas, devido ao aumento de incidência, em especial, na população adulta e idosa, e por sua elevada mortalidade ²⁴. No presente estudo, foi avaliada a incidência de candidemia em um hospital universitário e encontrada uma taxa média de 1,66/1000 admissões entre os anos de 2012 e 2019. Embora tenham ocorrido pequenas oscilações, não foram observadas mudanças significativas da incidência ao longo destes anos. Canela e colaboradores, em estudo realizado em Ribeirão Preto – São Paulo, entre os anos de 2014 e 2015, encontraram semelhante incidência de 1,52 casos/1000 admissões ²⁵. No entanto, outros estudos nacionais encontraram taxas diferentes: um realizado entre 2011 e 2016 na cidade de Bauru – São Paulo, município próximo a Botucatu – São Paulo, observou taxa de incidência de 0,68/1000 admissões ²⁶. Por outro lado, alguns estudos nacionais têm demonstrado taxas mais elevadas: Colombo e colaboradores, entre os anos de 2006 e 2007, encontraram taxas maiores para hospitais públicos (2,42/1000 admissões) e menores para os privados (0,91/1000 admissões) ²⁷; Medeiros e colaboradores, em estudo na região nordeste do Brasil, observaram taxa de 2,23/1000 admissões ²⁸. Esta variabilidade de incidências pode estar relacionada à complexidade de atendimento dos serviços avaliados, informação que não foi possível ser levantada nos estudos citados.

Como esperado, a espécie predominante nos 314 episódios de candidemia foi *C. albicans*. Diversos estudos também encontraram o predomínio desta espécie, variando entre 34,0 e 44,0% ²⁵⁻³⁰. A segunda espécie mais prevalente foi o complexo *C. parapsilosis*, com 20,4%. Doi e colaboradores, em avaliação de 16 hospitais brasileiros, encontraram semelhante prevalência deste complexo, com 24,1%, como

segundo agente causador das infecções de corrente sanguínea por este gênero de fungo ³⁰. Estes autores não descrevem a distribuição de espécies por idade. No presente estudo, foi identificado que o predomínio do complexo *C. parapsilosis* ocorreu na população pediátrica, que corresponde a um terço dos episódios analisados. Nos anos de 2015 e 2016, esta espécie foi mais prevalente que *C. albicans*, com redução nos anos subsequentes, indicando provável surto neste período. As espécies *C. glabrata* e *C. krusei* foram responsáveis por 10,8 e 2,5% das candidemias, respectivamente. Este achado também foi semelhante à avaliação dos 16 hospitais realizada por Doi e colaboradores, que observaram 10,2 e 1,5% destes agentes ³⁰. Chama a atenção o aumento de infecções por *C. glabrata* na população adulta observada neste estudo, assim como a maior prevalência de espécies incomuns na população pediátrica, tais como *C. pelliculosa*, *C. lusitaniae*, *C. famata*, *C. guillemontii*, *C. haemulonii*, *C. intermedia* e *C. dubliniensis*. Este achado é importante no sentido de orientar a terapia empírica para as suspeitas de candidemia, uma vez que *C. glabrata* tem sensibilidade conhecidamente reduzida ao fluconazol ⁴, e que equinocandinas deveriam ser consideradas para terapia. Este estudo encontrou mortalidade de candidemia em 30 dias de 43,4%.

Estudo nacional recente identificou mortalidade em 30 dias de 55,9% ²⁸, porém realizado em serviço médico onde não há internações pediátricas e neonatais. Esta população, como demonstrado, tem mortalidade bem inferior à adulta, que justifica a menor taxa encontrada. Na avaliação dos 16 hospitais brasileiros, a taxa de mortalidade foi mais elevada, de 72% ³⁰. Este estudo foi realizado entre os anos de 2007 e 2010, período em que o uso das equinocandinas ainda era restrito, e não avaliou a terapia antifúngica empregada, mas isso pode estar relacionado ao fármaco de escolha para tratamento, assim como a uma suspeição diagnóstica mais tardia. Já

Cleveland e colaboradores compararam a mortalidade em pacientes com candidemia em dois períodos, de 1998 a 2000 e de 2008 a 2011, na cidade de Baltimore – EUA, e observaram a redução da taxa de óbito de 50,0 para 28,0% ($p < 0,001$)²⁴. Embora não tenham avaliado a terapia antifúngica, é sabido que nos EUA o uso amplo da equinocandina nos hospitais ocorreu nos anos de 2003 e 2004, o que pode ter contribuído de modo significativo para esta redução da mortalidade, devido à elevada potência desta classe de antifúngicos. Outro fator pode ser a maior suspeição diagnóstica nos anos mais recentes, quando a candidemia passou a ser mais considerada nas hipóteses diagnósticas.

Um importante achado deste estudo foi identificar que 28,6% dos pacientes não receberam tratamento antifúngico. Alguns deles foram transferidos para outro serviço de saúde e não foi possível conhecer o desfecho clínico deles. Os demais evoluíram para o óbito, antes mesmo que o resultado da hemocultura fosse obtido. Isto demonstra a gravidade da candidemia, uma infecção de diagnóstico difícil, em que a sensibilidade da hemocultura está em torno de 50% e que o tempo para a sua positividade pode ser decisivo no prognóstico do paciente^{31, 32}.

A presença de cirrose hepática foi identificada como um fator independente de mortalidade, com risco diário aumentado em cinco vezes. A cirrose hepática altera a ação do sistema imune, principalmente pelo prejuízo da imunidade inata, causado por baixa produção de proteínas necessárias ao reconhecimento de patógenos, e pela redução da degradação de microorganismos por células do sistema fagocítico-mononuclear³³. Além disso, nos pacientes com cirrose, há quebra do sistema imune presente no intestino, com redução da barreira mucosa e, conseqüentemente, maior possibilidade de translocação por bactérias e fungos do gênero *Candida* presentes na microbiota³³. Esse dano imunológico justifica a cirrose como importante fator para pior

prognóstico de pacientes com candidemia. Para corroborar estes achados, Bassetti e colaboradores, em estudo multicêntrico realizado em pacientes com cirrose hepática, identificaram que a candidemia foi um fator de risco independente de mortalidade³⁴. Outro fator independente de mortalidade foi a hipotensão arterial no momento do diagnóstico da candidemia. A queda da pressão arterial é um fenômeno esperado nos pacientes com sepse e representa um indício importante de gravidade, principalmente quando não responsiva à reposição volêmica, com necessidade de drogas vaso ativas³⁵. No presente estudo, 82% dos pacientes hipotensos necessitaram de noradrenalina, o que indica a elevada prevalência de choque séptico nesta população. Kang e colaboradores já descreveram o choque séptico como fator independente de mortalidade na candidemia³⁶. São conhecidas as elevadas taxas de mortalidade em pacientes com choque séptico. Apesar dos avanços nos cuidados intensivos, melhor vigilância e monitorização, e rápida introdução da terapia antimicrobiana terem reduzido a mortalidade pelo choque séptico, esta ainda permanece elevada, em torno de 20 a 30%^{35, 37, 38}, o que torna esperado o encontro da hipotensão como fator independente de mortalidade na candidemia. Por sua vez, Medeiros e colaboradores, também, encontraram a hipotensão como fator de pior prognóstico nas candidemias²⁸.

Como esperado, a terapia antifúngica se mostrou como fator de melhor prognóstico, com apenas uma tendência a melhor sobrevida nos pacientes com uso de equinocandina. Andes e colaboradores publicaram, em 2012, uma meta-análise para avaliar estratégias de tratamento no desfecho de pacientes com candidemia²²: foram incluídos sete estudos e identificado que o uso inicial de equinocandina foi um fator de bom prognóstico. Embora este estudo tenha promovido um impacto significativo, definindo esta classe de antifúngicos como primeira linha de tratamento

das candidemia, diversas críticas foram feitas ao achado de David Andes. Dos sete estudos incluídos, apenas três avaliaram equinocandinas comparadas a outros antifúngicos. Se apenas estes fossem considerados na meta-análise, não haveria diferença para terapia inicial comparada a fluconazol ou anfotericina B. Outro fato foi que os estudos com equinocandinas são mais novos, uma vez que esta classe foi lançada no mercado apenas no ano de 2002. Neste período, os recursos para diagnóstico da candidemia estavam melhores, comparados aos quatro outros estudos incluídos nesta revisão. Isso poderia ter contribuído para terapias mais precoces e mais precisas, permitindo melhora no prognóstico. O presente estudo foi conduzido em um período que o diagnóstico de candidemia teve pequena variação de sensibilidade e que a equinocandina encontrava-se disponível no hospital, embora seu uso se intensificou somente após o ano de 2015. A variável ano de ocorrência de candidemia foi considerada no modelo de análise múltipla, mas não causou efeito significativo sobre a mortalidade. Um ponto que pode interferir sobre o impacto do esquema antifúngico utilizado é o tempo de início da droga. Infelizmente, não foi possível recuperar esta informação em muitos dos pacientes estudados, o que impediu de se utilizar esta variável no modelo de análise múltipla.

A remoção do CVC também foi identificada como fator protetor. Assim como o uso de equinocandina, a troca de CVC também havia sido observada como condição para melhorar o desfecho de pacientes com candidemia na meta-análise de Andes e colaboradores ²². Juntamente com a via da translocação intestinal, o uso de CVC é uma porta de entrada para infecções de corrente sanguínea por *Candida* spp, que tem elevada capacidade de produção de biofilme ³⁹. Está bem definido que o biofilme é uma forma de resistência dos microorganismos, pois a ação de antimicrobianos sobre eles é pequena. Neste sentido, a remoção do CVC sempre teve

um racional teórico significativo para ser empregado no manejo clínico da candidemia. Um grande estudo espanhol realizado por Puig-Asensio e colaboradores também encontrou a remoção do CVC como importante fator de bom prognóstico ⁴⁰.

Como limitação do estudo, a baixa sensibilidade da hemocultura deve ser considerada. Embora seja o teste padrão ouro no diagnóstico da candidemia, sua baixa sensibilidade se torna preocupante diante do cenário enfrentado ^{21,20}. No presente estudo, foram avaliados todos os episódios de candidemia diagnosticados no período proposto; ainda assim, certamente, foram detectados somente 50% dos casos.

5. CONCLUSÕES

Este estudo vem contribuir para o conhecimento da candidemia, trazendo informações sobre sua epidemiologia e auxiliando no melhor manejo clínico desta infecção ao identificar fatores prognósticos.

Desta forma, as seguintes conclusões puderam ser obtidas:

- A incidência de candidemia no Hospital das Clínicas da Faculdade de medicina de Botucatu – UNESP encontra-se dentro do esperado para o cenário nacional;
- As infecções por *C. albicans* foram predominantes, seguidas do complexo *C. parapsilosis*;
- Existe maior incidência de candidemias por *C. glabrata* na população adulta e por espécies pouco comuns nas crianças;
- A mortalidade geral de candidemia está abaixo dos outros centros brasileiros;
- A mortalidade em 30 dias por candidemia foi maior entre adultos do que na população pediátrica;
- Cirrose hepática e hipotensão no momento do diagnóstico da candidemia foram fatores independentes de maior mortalidade;
- Terapia antifúngica e remoção do CVC foram fatores protetores para o óbito em pacientes com candidemia.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lacaz CS, Salebian A, Mendes MJS, Takahashi N, Nagão MT. Ecologia das leveduras do Gênero *Candida*. In: Lacaz CS, Pettinati AH, Salebian A, Padilha-Gonçalves A, Siqueira MA, Salvatore CA, et al. *Candidiases*. São Paulo: EPU, EDUSP; 1980. p. 47-54.
2. Dignani MC, Solomkin JS, Anaissie E. *Candida*. In: Anaissie E, McGinnis MR, Pfaller MA, editors. *Medical mycology*. 1. Filadélfia: Churchill Livingstone; 2003. p. 195-239.
3. Bennett RJ. A *Candida*-based view of fungal sex and pathogenesis. *Genome Biol*. 2009; 10:230.
4. 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; 17(3):283-312.
5. McCarty TP, Pappas PG. Invasive Candidiasis. *Infect Dis Clin N Am* 30. 2016; 103-124.
6. Colombo AL, Guimarães T. Epidemiology of hematogenous infections due to *Candida* spp. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003; 36:599-607

7. 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; 62(4): e1-50.
8. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Nouér SA, Arthington-Skaggs B, da Matta DA, Warnock D, Morgan J. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *Journal of clinical microbiology*, 44(8), 2816–2823. [acesso em 14 jul 2019]. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/JCM.00773-06>.
9. Antinori S, Milazzo L, Sollima S, Galli M, Corbelino M. Candidemia and invasive candidiasis in adults: A narrative review. *Eur J Intern Med*; 2016. [acesso em 14 jul 2019]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.06.029>.
10. Pfaller MA. Nosocomial candidiasis: emerging species, reservoirs and modes of transmission. *Clin Infect Dis*. 1996;22 Suppl. 2:S89-94.
11. Godoy P, Tiraboschi IN, Severo LC, Bustamante B, Calvo B, Almeida LP, da Matta DA, Colombo AL. Species distribution and antifungal susceptibility profile of *Candida* spp. bloodstream isolates from Latin American hospitals. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2003;98:401-5.
12. Wingard JR. Importance of *Candida* species other than *C. albicans* as pathogens in oncology patients. *Clin Infect Dis*. 1995;20:115-25.

13. Iwen PC, Kelly DM, Reed EC, Hinrichs SH. Invasive infection due to *Candida krusei* in immunocompromised patients not treated with fluconazole. Clin Infect Dis. 1995;20:342-7.
14. Salomão R. Candidemia e Candidíase Invasiva. In: Colombo AL, Guimarães T. Infectologia: Bases clínicas e tratamento. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017. p. 500-515.
15. Epelbaum O, Chasan R. Candidemia in the Intensive Care Unit. Clin Chest Med; 2017. [acesso em 14 jul 2019]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2017.04.010>.
16. Ghrenassia E, Mokart D, Mayaux J, Demoule A, Rezine I, Kerhuel L, Calvet L, Jong A, Azoulay E, Darmon M. Candidemia in critically ill immunocompromised patients: report of a retrospective multicenter cohort study. Ann. Intensive Care. 2019; 9:62.
17. Bouza E, Muñoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. International Journal of Antimicrobial Agents 32 Suppl. 2. 2008; S87-S91.
18. Falcone M, Tiseo G, Tascini C, Russo A, Sozio E, Raponi G, Rosin C, Pignatelli P, Carfagna P, Farcomeni A, Luzzati R, Violi F, Menichetti F, Venditti M. Assessment of risk factors for candidemia in non-neutropenic patients hospitalized in Internal

Medicine wards: A multicenter study. *Eur J Intern Med*; 2017. [acesso em 14 jul 2019].
Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2017.03.005>.

19. Faller MAP, Castanheira M. Nosocomial Candidiasis: Antifungal Stewardship and the Importance of Rapid Diagnosis. *Medical Mycology*. 2016; 54, 1-22.

20. Busser FD, Coelho VC, Fonseca CA, Del Negro GMB, Shikanai-Yasuda MA, Lopes MH, Magri MMC, Freitas VLT. A Real Time PCR strategy for the detection and quantification of *Candida albicans* in human blood. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2020;62:e9.

21. Clancy CJ, Nguyen MH. Diagnosing Invasive Candidiasis. *Journal of Clinical Microbiology*. 2018; Volume 56 Issue 5 e01909-17.

22. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH, Sobel JD, Pappas PG, Kullberg BJ. 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; 54(8):1110-22.

23. Greenland S. Modeling and Variable Selection in Epidemiologic Analysis. *Am J Public Health*. 1989; 79(3):340-349.

24. Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, Stein B, Hollick R, Lockhart SR, Magill SS, Derado G, Park BJ, Chiller TM. Changes in incidence and antifungal drug resistance

in candidemia: results from population-based laboratory surveillance in Atlanta and Baltimore, 2008-2011. *Clin Infect Dis.* 2012; 55(10):1352-61.

25. Canela HMS, Cardoso B, Vitali LH, Coelho HC, Martinez R, Ferreira MEDS. Prevalence, virulence factors and antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from bloodstream infections in a tertiary care hospital in Brazil. *Mycoses.* 2018; 61(1):11-21.

26. Marçon C. Caracterização de *Candida* spp. isoladas da corrente sanguínea de pacientes internados em hospital terciário de Bauru – São Paulo. Dissertação [Mestrado em Doenças Tropicais] – Universidade Estadual Paulista; 2019.

27. Colombo AL, Garnica M, Aranha Camargo LF, Da Cunha CA, Bandeira AC, Borghi D, Campos T, Senna AL, Valias Didier ME, Dias VC, Nucci M. *Candida glabrata*: an emerging pathogen in Brazilian tertiary care hospitals. *Med Mycol.* 2013; 51(1):38-44.

28. Medeiros MAPd, Melo APVd, Bento AdO, Souza LBFCd, Neto FdAB, Garcia JB-L, et al. Epidemiology and prognostic factors of nosocomial candidemia in Northeast Brazil: A six-year retrospective study. *Plos One* 2019; 14(8):e0221033.

29. Gaspar GG, Meneguetti MG, Auxiliadora-Martins M, Basile-Filho A, Martinez R. Evaluation of the predictive indices for candidemia in an adult intensive care unit. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015;48(1):77-82.

30. Doi AM, Pignatari ACC, Edmond MB, Marra AR, Camargo LFA, Siqueira RA, et al. Epidemiology and Microbiologic Characterization of Nosocomial Candidemia from a Brazilian National Surveillance Program. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146909.
31. Ben-Ami R, Weinberger M, Orni-Wasserlauff R, Schwartz D, Itzhaki A, Lazarovitch T, Bash E, Aharoni Y, Moroz I, Giladi M. Time to blood culture positivity as a marker for catheter-related candidemia. *J Clin Microbiol*. 2008; 46(7):2222-6.
32. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, Bearden DT. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis*. 2006; 43(1):25-31.
33. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol*. 2014; 61(6):1385-96.
34. Bassetti M, Peghin M, Carnelutti A, Righi E, Merelli M, Ansaldi F, Trucchi C, Alicino C, Sartor A, Toniutto P, Wauters J, Laleman W, Tascini C, Menichetti F, Luzzati R, Brugnaro P, Mesini A, Raviolo S, De Rosa FG, Lagunes L, Rello J, Dimopoulos G, Colombo AL, Nucci M, Vena A, Bouza E, Muñoz P, Tumbarello M, Losito R, Martin-Loeches I, Viscoli C. Clinical characteristics and predictors of mortality in cirrhotic patients with candidemia and intra-abdominal candidiasis: a multicenter study. *Intensive Care Med*. 2017; 43(4):509-518.
35. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013; 369(9):840-5.

36. Kang SJ, Kim SE, Kim UJ, Jang HC, Park KH, Shin JH, Jung SI. Clinical characteristics and risk factors for mortality in adult patients with persistent candidemia. *J Infect.* 2017; 75(3):246-253.
37. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.1.
38. Kumar G, Kumar N, Taneja A, et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). *Chest* 2011;140:1223-31.
39. Kojic EM, Darouiche RO. Candida infections of medical devices. *Clin Microbiol Rev.* 2004; 17(2):255-67.
40. Puig-Asensio M, Pemán J, Zaragoza R, Garnacho-Montero J, Martín-Mazuelos E, Cuenca-Estrella M, Almirante B, et al. Impact of therapeutic strategies on the prognosis of candidemia in the ICU. *Crit Care Med.* 2014; 42(6):1423-32.

7. ANEXO

1 – FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA

Identificação

Nome: _____ RG _____

Idade (anos): _____ Sexo: () Masculino () Feminino Peso (kg): _____

Dados da internação:

Em relação ao hospital:

Data da admissão (inclui PS municipal e PSR): ___/___/____ Data da saída: ___/___/____

Tipo de saída: () alta () óbito () transferência de hospital

Movimento no hospital:

Unidade de internação	Data da admissão	Data da saída
_____	___/___/____	___/___/____
_____	___/___/____	___/___/____
_____	___/___/____	___/___/____
_____	___/___/____	___/___/____
_____	___/___/____	___/___/____

Diagnóstico principal na internação (o que motivou a internação):

Co-morbidades

() Diabete () HAS () Doença do SNC
 () AVC () HIV/aids () Insuficiência renal () Cirrose ou doença hepática
 () DPOC () Trauma () Angina/IAM () Insuficiência cardíaca
 () _____ Neoplasia [especificar: _____]
 _____]() Doença auto-imune

[especificar: _____] ()

Outra(s): _____

Charlson score

Itens que valem 1 ponto:

- () IAM () ICC () Doença vascular periférica
 () Demência () DPOC () Doença do tecido conjuntivo
 () Úlcera péptica () Hepatopatia leve
 () Doença cerebrovascular () Diabetes

Itens que valem 2 pontos:

- () Hemiplegia () Doença renal moderada/severa
 () Neoplasia maligna () Leucemia () Linfoma
 () Diabetes com dano de órgão

Itens que valem 3 pontos:

- () Doença hepática moderada/severa

Itens que valem 6 pontos:

- () Aids () Tumor sólido metastático

Score: _____

SOFA no momento da admissão na unidade onde desenvolveu candidemia:

pO₂: _____ FiO₂ (%): _____ Ventilação mecânica: () não () sim

Plaquetas (/mm³): _____ Bilirrubina total (mg/mL): _____

Escala de Coma de Glasgow: _____ Pressão arterial média (mmHg): _____

Droga vasoativa: () não () sim

Noradrenalina (mg/kg/min): _____ Dopamina (mg/kg/min): _____

Dobutamina (mg/kg/min): _____

Creatinina sérica (mg/mL): _____ Débito urinário (mL/dia): _____

Cálculo final: _____

Dispositivos invasivos:

Dispositivo	Data da inserção	Data da retirada
	___/___/_____	___/___/_____
	___/___/_____	___/___/_____
	___/___/_____	___/___/_____
	___/___/_____	___/___/_____
	___/___/_____	___/___/_____
	___/___/_____	___/___/_____
	___/___/_____	___/___/_____
	___/___/_____	___/___/_____

Hemocultura positiva para *Candida* spp: Data da coleta: ___/___/_____

Espécie identificada:

() *C. albicans* () *C. tropicalis* () *C. glabrata* () *C. parapsilosis* () *C. krusei*
 () *C. famata* () *C. guilhermondi* () *C. rugosa*

Fluconazol sensível: () não () sim

Fatores presentes no momento do diagnóstico da candidemia:

() Pancreatite () Hemodiálise () Nutrição parenteral () Imunossupressor
 () Corticoterapia (dose equivalente de prednisona > 40 mg ao dia)
 () Cirurgia abdominal (últimos 30 dias) – data da cirurgia: ___/___/_____

Neutropenia (neutrófilo < 500): () não () sim

Quantidade de neutrófilos (células/mm³): _____ Tempo de neutropenia (dias):

Dados de infecção:

Uso de antibióticos nos últimos 30 dias (considerar aqueles com uso acima de 48 horas)

() não () sim

Nome do antibiótico

Início

Término

_____	___/___/_____	___/___/_____
_____	___/___/_____	___/___/_____
_____	___/___/_____	___/___/_____

Tratamento da Candidemia:

Houve tratamento antifúngico? () Não () Sim; se sim, responda às questões abaixo:

Tempo entre a coleta da hemocultura e início da terapia antifúngica (horas):

Droga 1:

- () Anfo B dexosicolato () Anfo complexo lipídico () Anfo lipossomal
 () Fluconazol () Micafungina () Anidulafungina () Caspofungina

Dose diária utilizada (mg): _____

Data de início: ___/___/_____ Data do término: ___/___/_____

Toxicidade atribuída à droga: () Não () Sim; se sim, qual?

- () hepática (TGO / TGP / Fosfatase alcalina / GamaGT / Bilirrubina)
 () renal (Ureia / Creatinina / Sódio / Potássio)
 () infusão
 () hematológica (Hemoglobina / Plaquetas)

Especificar com exames:

Troca de antifúngico? () Não () Sim; se sim, qual o motivo?

- () Falha terapêutica () Toxicidade () Descalonamento ()
 Indisponibilidade

Droga 2:

- () Anfo B convencional () Anfo complexo lipídico () Anfo lipossomal
 () Fluconazol () Micafungina () Anidulafungina () Caspofungina

Dose diária utilizada (mg): _____

Data de início: ___/___/_____ Data do término: ___/___/_____

Toxicidade atribuída à droga: () Não () Sim; se sim, qual?

- () hepática () renal () infusão () hematológica

Especificar com exames:

Troca de antifúngico? () Não () Sim; se sim, qual o motivo?

() Falha terapêutica () Toxicidade () Descalonamento ()
Indisponibilidade

Droga 3:

() Anfo B convencional () Anfo complexo lipídico () Anfo lipossomal
() Fluconazol () Micafungina () Anidulafungina () Caspofungina

Dose diária utilizada (mg): _____

Data de início: ___/___/_____ Data do término: ___/___/_____

Toxicidade atribuída à droga: () Não () Sim; se sim, qual?

() hepática () renal () infusão () hematológica

Especificar com exames:

Troca de antifúngico? () Não () Sim; se sim qual o motivo?

() Falha terapêutica () Toxicidade () Descalonamento ()
Indisponibilidade

Outras medidas de tratamento:

Retirada/troca do CVC

() Não () Sim Data da retirada/troca: ___/___/_____

Hemoculturas de controle (> 72 horas após início da terapia antifúngica):

() Não () Sim Data da coleta: ___/___/_____ () positiva () negativa

Desfechos:

() Cura

() Óbito (após coleta de hemocultura e antes do fim do tratamento antifúngico) –
data: ___/___/_____