

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GIOVANNI LUÍS BREDÁ

CANDIDEMIA DE ESCAPE APÓS A PADRONIZAÇÃO DO USO DE
MICAFLUNGINA EM DOIS HOSPITAIS SUL BRASILEIROS: UM ESTUDO
RETROSPECTIVO

CURITIBA

2016

GIOVANNI LUÍS BREDÁ

CANDIDEMIA DE ESCAPE APÓS A PADRONIZAÇÃO DO USO DE MICA FUNGINA
EM DOIS HOSPITAIS SUL BRASILEIROS: UM ESTUDO RETROSPECTIVO

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Medicina Interna, no Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná.

Orientadores: Prof. Dr. Felipe F. Bondan Tuon

Prof. Dr. Flávio Queiroz-Telles

CURITIBA

2016

B831 Breda, Giovanni Luís
Candidemia de escape após a padronização do uso de micafungina
em dois hospitais sul brasileiros: um estudo retrospectivo / Giovanni Luís
Breda. – Curitiba, 2016.
42f. ; 30 cm.

Orientador: Prof. Dr. Felipe Francisco Bondan Tuon
Co-orientador: Prof. Dr. Flávio Queiroz-Telles
Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina
Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do
Paraná.

1. Candidemia. 2. Fatores de risco. 3. Antifúngicos. I. Tuon,
Felipe Francisco Bordan. II. Queiroz-Telles, Flávio. III. Programa de
Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde.
Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

NLMC: WC 470



Ministério da Educação
Universidade Federal do Paraná
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
= MESTRADO e DOUTORADO =

PARECER

Aos dois dias do mês de dezembro do ano de dois mil e dezesseis, a banca examinadora constituída pelos Professores: DR. ARNALDO LOPES COLOMBO (EPM/INIFESP), DRA. MARISOL DOMINGUEZ MURO (Faculdade Pequeno Príncipe - Pr) e ORIENTADOR: FELIPE FRANCISCO BONDAN TUON (Depto. de Infectologia - UFPR), exarou o presente parecer sobre a dissertação elaborada por GIOVANNI LUIS BREDÁ pós-graduando concluinte do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna, nível Mestrado da Universidade Federal do Paraná, intitulada: "CANDIDEMIA DE ESCAPE APÓS A PADRONIZAÇÃO DO USO MICAFUNGINA EM DOIS HOSPITAIS SUL BRASILEIROS: UM ESTUDO RETROSPECTIVO". A Banca examinadora considerou que o pós-graduando apresentou trabalho adequado para dissertação e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas de modo a merecer a sua **aprovação**, sendo recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de **Mestre em Medicina Interna**, após publicação de artigo em revista técnico-científica com corpo editorial depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições, cumpridas outras exigências previstas em normativas da pós-graduação.


PROF. DR. ARNALDO LOPES COLOMBO


PROFA. DRA. MARISOL DOMINGUEZ MURO


PROF. DR. FELIPE FRANCISCO BONDAN TUON

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Clairval Luiz Breda e Maria Ivonete Breda, por terem me proporcionado a oportunidade de alcançar este momento.

À minha esposa, Raquel B. Breda, pelo amor incondicional, paciência, compreensão e incentivo dado durante todo este projeto.

Aos colegas Letícia Ziggioni de Oliveira, Viviane Carvalho Dias e Professor Clóvis Arns da Cunha pela colaboração na execução do projeto.

À doutoranda Patrícia Fernanda Herkert e aos Professores Dr. Jacques Meis e Ferry Hagen pela grande contribuição com a realização das análises microbiológicas.

À equipe do Laboratório de Micologia do Hospital de Clínicas – UFPR por sempre estarem dispostos a colaborar com este projeto, e pelo enorme auxílio na manipulação das amostras microbiológicas.

Aos meus orientadores, Prof. Dr. Felipe Francisco Bondan Tuon e Prof. Dr. Flávio Queiroz-Telles, pela oportunidade concedida, pelo acompanhamento, orientação e confiança depositada durante a realização deste projeto.

Ao Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, seus pacientes, funcionários, professores e colaboradores, por terem se disponibilizado a me ensinar diariamente o que é ser médico, nestes 15 anos de convivência.

A Deus, por ter me presenteado com a melhor família e os melhores amigos, além de permitir-me caminhar ao Seu lado diariamente, tanto na minha vida pessoal quanto na vida profissional.

“O sucesso é ir de fracasso em fracasso, sem perder o entusiasmo.”

Winston Churchill

RESUMO

Introdução: A candidemia é a principal doença fúngica invasiva em pacientes hospitalizados. Diversos casos de candidemia de escape (CE) têm sido relatados, porém poucos estudos avaliaram a epidemiologia, fatores de risco e desfecho destes pacientes, especialmente em países em desenvolvimento, assim como em pacientes recebendo equinocandinas. **Objetivos:** Avaliar e comparar a epidemiologia, fatores de risco, perfil microbiológico e desfecho de pacientes com candidemia de escape (casos) e candidemia não escape (controles). **Métodos:** Estudo transversal, com coleta retrospectiva dos dados, em dois centros diferentes, para avaliar a epidemiologia, fatores de risco, perfil microbiológico e desfecho clínico em pacientes com CE. As características clínicas de cada grupo foram comparadas através de análise univariada, e os fatores de risco foram comparados usando análise univariada e multivariada. Os isolados de *Candida* dos casos de escape também foram submetidos a testes de suscetibilidade antifúngica. **Resultados:** Cento e quarenta e oito episódios de candidemia foram revisados, com vinte e sete casos de escape (18%). Entre os casos, 12 (44%) estavam recebendo micafungina, 7 (26%) fluconazol, 6 (22%) voriconazol, 1 (4%) anfotericina B, e 1 (4%) estava recebendo terapia combinada com micafungina e voriconazol. Neutropenia e mucosite foram identificados como fatores de risco independentes para CE. *Candida* não albicans foi mais frequente nos casos de escape ($p < 0,001$), sem diferenças significativas entre as espécies; *C. albicans* foi a espécie mais sensível, com baixas concentrações inibitórias mínimas para todos os antifúngicos testados. **Conclusão:** Infecções de escape ocorreram principalmente em pacientes mais jovens, gravemente imunossuprimidos, com neutropenia e mucosite. Espécies de *Candida* não albicans foram mais frequentemente recuperadas nos casos de escape, incluindo isolados resistentes à terapia antifúngica vigente. A mortalidade hospitalar e em trinta dias não diferiu significativamente entre os grupos.

Palavras-chave: Candidemia; candidemia de escape; fatores de risco

ABSTRACT

Introduction: Candidemia is the main invasive fungal disease among hospitalized patients. Several breakthrough candidemia (BrC) cases have been reported, but few studies evaluate the epidemiology, risk factors and outcome of those patients, especially in developing countries, and in patients receiving echinocandins. **Objectives:** Evaluate and compare the epidemiology, risk factors, microbiological profile and outcome of patients with breakthrough candidemia (cases) and non breakthrough candidemia (controls). **Methods:** Transversal study, with retrospective data collection in two centers, to evaluate the epidemiology, risk factors, microbiological profile and clinical outcome in patients with BrC. Clinical characteristics of each group were compared using univariate analysis, and risk factors were compared using univariate and multivariate analysis. *Candida* isolates from BrC were also submitted to antifungal susceptibility testing. **Results:** One hundred and forty-eight candidemia episodes were reviewed, with twenty-seven breakthrough infections (18%). Among the BrC patients, 12 (44%) received micafungin, 7 (26%) fluconazole, 6 (22%) voriconazole, 1 (4%) amphotericin B, and 1 (4%) received combined therapy with micafungin and voriconazole. Neutropenia and mucositis were identified as independent risk factors for BrC. *Candida* non-albicans were more frequent in the BrC group ($p < 0.001$), without significant differences between individual species; *C. albicans* was the most susceptible, with low MIC for all antifungal agents tested. **Conclusion:** Breakthrough infections occurred mainly in younger patients, severely immunosuppressed, with neutropenia and mucositis. *Candida* non-albicans species were more commonly recovered from breakthrough cases, including species resistant to the current antifungal under use. Thirty day and inpatient mortality did not differ significantly between the groups.

Key words: Candidemia, Breakthrough Candidemia, Risk Factors.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES E COMPARAÇÃO ENTRE OS CASOS E CONTROLES	26
TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS INDIVIDUAIS DOS CASOS DE CANDIDEMIA DE ESCAPE.....	27
TABELA 3 – PREVALÊNCIA DOS FATORES DE RISCO PARA CANDIDEMIA DE NOS CASOS E CONTROLES, E ANÁLISE UNI E MULTIVARIADA.....	28
TABELA 4 – DISTRIBUIÇÃO ENTRE OS GRUPOS DAS ESPÉCIES DE CANDIDA ISOLADAS.....	29
TABELA 5 – CONCENTRAÇÕES INIBITÓRIAS MÍNIMAS (CIMs) DOS ISOLADOS DE CANDIDA SPP. DE PACIENTES COM CANDIDEMIA DE ESCAPE.....	31

LISTA DE SIGLAS

AIDS – Síndrome da imunodeficiência adquirida

BrC – Breakthrough candidemia

CIM – Concentração inibitória mínima

CLSI – Clinical and Laboratory Standards Institute

CVC – Cateter venoso central

DFI – Doença fúngica invasiva

DNA – Ácido desoxirribonucléico

DP – Desvio padrão

IC – Intervalo de confiança

ICS – Infecção de corrente sanguínea

ICSAC – Infecção de corrente sanguínea associada a cateter venoso central

IRAS – Infecções relacionadas à assistência à saúde

MALDI-TOF – Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight

NPT – Nutrição parenteral total

PCR – Reação em cadeia da polimerase

TCTH – Transplante de células tronco hematopoiéticas

TGI – Trato gastrointestinal

UFC – Unidades formadoras de colônia

UTI – Unidade de terapia intensiva

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	12
3 REVISÃO DA LITERATURA	13
3.1 EPIDEMIOLOGIA DAS INFECÇÕES INVASIVAS POR CANDIDA	13
3.2 PATOGÊNESE DAS INFECÇÕES POR CANDIDA	16
3.3 DIAGNÓSTICO	17
3.4 TRATAMENTO	18
3.5 PROFILAXIA	19
3.6 PROGNÓSTICO	20
4 MATERIAL E MÉTODOS	22
4.1 DESENHO, POPULAÇÃO E PERÍODO DO ESTUDO	22
4.2 DEFINIÇÕES	22
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	23
4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	23
4.5 DADOS CLÍNICOS	23
4.6 FATORES DE RISCO	23
4.7 ISOLAMENTO E IDENTIFICAÇÃO	24
4.8 TESTES DE SUSCETIBILIDADE ANTIFÚNGICA.....	24
4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA	25
5 RESULTADOS	26
5.1 DADOS CLÍNICOS	26
5.2 FATORES DE RISCO	28
5.3 DISTRIBUIÇÃO DAS ESPÉCIES DE CANDIDA.....	29
5.4 PERFIL DE SUSCETIBILIDADE AOS ANTIFÚNGICOS.....	29
6 DISCUSSÃO	32
7 CONCLUSÃO	36
REFERÊNCIAS	37

1 INTRODUÇÃO

Candidemia é um problema significativo nos hospitais terciários, comumente observada entre pacientes hospitalizados em unidades de terapia intensiva e naqueles gravemente imunossuprimidos, mais incidente nos extremos de idade (KULLBERG, 2015). Apesar dos avanços na prática médica, a infecção de corrente sanguínea por *Candida spp.* ainda é complicação infecciosa de difícil diagnóstico, associada a prolongamento do tempo de internação, com elevada mortalidade e custos consideráveis no orçamento dos sistemas de saúde (MORGAN, 2005; HORN, 2009; PERFECT, 2014).

As taxas de candidemia em pacientes internados variam entre 0,46/1.000 admissões em países desenvolvidos (WISPLINGHOFF, 2004), chegando até 2,5/1.000 admissões em estudos envolvendo hospitais brasileiros e de outros países latino americanos (COLOMBO, 2006; NUCCI, 2013), com taxas de mortalidade bruta em torno de 50% (COLOMBO, 2012). Um recente estudo multicêntrico sobre infecções de corrente sanguínea (ICS) em hospitais brasileiros identificou que *Candida spp.* foi o sétimo agente mais prevalente (DOI, 2016).

O trato gastrointestinal (TGI) é a fonte da grande maioria dos casos de candidemia, através de translocação do fungo através da mucosa para a corrente sanguínea (NUCCI, 2001). Desta forma, condições que alterem a homeostase e os mecanismos de defesa do TGI, como uso de antibióticos, imunossupressores, neutropenia, e situações que causem dano à mucosa intestinal como jejum prolongado, nutrição parenteral total (NPT), cirurgia abdominal recente ou mucosite, podem potencializar a ocorrência de translocação (ALEXANDER, 1990). Outra via possível de infecção é exógena, através da contaminação de soluções ou dispositivos invasivos, como um cateter venoso central (CVC) (PFALLER, 1996).

Apesar das limitações do método, como a baixa sensibilidade e o tempo necessário para o resultado final, a hemocultura ainda é o pilar diagnóstico em pacientes sob risco de candidíase invasiva (CLANCY, 2013). Outras estratégias, baseadas em biomarcadores como a beta-D-glucana, (NUCCI, 2016), reação em cadeia da polimerase (PCR) (McMULLAN, 2008), abordagens nano diagnósticas (MYLONAKIS, 2015) e espectrometria de massa por MALDI-TOF (PULCRANO,

2013) têm sido testadas na tentativa de aumentar a sensibilidade diagnóstica e diminuir o tempo necessário para identificação final do agente envolvido. No entanto, estes testes ainda não estão disponíveis amplamente na prática clínica para o diagnóstico de infecções invasivas por *Candida spp.*

A determinação da espécie de *Candida* é essencial na prática clínica, pois interfere diretamente na escolha do agente antifúngico para tratamento, na possível fonte de infecção e até na gravidade da infecção em diversos casos. No que diz respeito à candidemia, *C. albicans* ainda é a principal espécie isolada em pacientes hospitalizados, apesar de uma tendência de crescimento da importância de espécies não *albicans* na última década. Em países desenvolvidos do hemisfério norte e hospitais privados brasileiros, têm se notado um aumento significativo dos casos de infecções por *C. glabrata* (ARENDRUP, 2010, COLOMBO, 2006), enquanto em países em desenvolvimento e hospitais públicos brasileiros, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* ainda são os principais patógenos após *C. albicans* (COLOMBO, 2006; NUCCI, 2013).

Com o aumento do uso profilático e terapêutico de medicações antifúngicas sistêmicas na última década (ARENDRUP, 2013), casos de candidemia de escape são descritos na literatura (PFEIFFER, 2010; BIZERRA, 2014; CUERVO 2016). No entanto, os trabalhos abordando esta situação são escassos, com pequeno número de casos e amostras microbiológicas, envolvendo diferentes populações de pacientes, com fatores de risco avaliados variáveis. Além disso, há poucos estudos que avaliam a ocorrência de candidemia de escape em hospitais de países em desenvolvimento, assim como incluindo pacientes recebendo classes de antifúngicos mais recentes, como azólicos de segunda geração e equinocandinas. Neste contexto, realizamos um estudo transversal, com coleta retrospectiva dos dados para avaliação da epidemiologia, fatores de risco, perfil microbiológico e desfecho em pacientes com candidemia de escape em dois hospitais sul brasileiros, após a padronização de micafungina para uso terapêutico e profilático em ambos hospitais.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar e comparar a epidemiologia, fatores de risco, perfil microbiológico e desfecho de pacientes com candidemia de escape (casos) e candidemia não escape (controle).

2.2. Específicos

Determinar o perfil epidemiológico dos casos de candidemia de escape em pacientes internados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba, Paraná;

Definir os fatores de risco para a ocorrência de candidemia de escape na população estudada e comparar com os dados da literatura;

Definir o perfil microbiológico e suscetibilidade antifúngica dos isolados de *Candida spp.* de pacientes com infecções de escape e comparar com os dados da literatura;

Comparar indicadores indiretos de gravidade de doença, mortalidade geral e em 30 dias entre os pacientes com candidemia e candidemia de escape, e comparar com os dados da literatura.

3 REVISÃO DE LITERATURA

As formas de candidíase invasiva compreendem essencialmente a candidemia, quando o fungo invade a corrente sanguínea, e a candidíase de sítios profundos, que acometem estruturas abaixo das camadas mucosas, com ou sem o isolamento de *Candida spp.* em amostras de hemoculturas, como nos casos de candidíase peritoneal ou candidíase hepato esplênica (CLANCY, 2013). Candidemia é usualmente definida como o isolamento de *Candida spp.* em uma ou mais amostras de hemocultura, em um paciente com sinais clínicos e/ou laboratoriais de infecção, sem evidência clínica ou laboratorial de foco infeccioso visceral (COLOMBO, 2012). Considera-se que o isolamento de uma espécie de *Candida* em uma amostra de hemocultura deva sempre ser valorizado, indicando terapia antifúngica específica (CORNELLY, 2012). Dentre as duas formas da doença, a mais importante na prática médica é a candidemia, contribuindo para a maioria dos casos na prática diária (KULLBERG, 2015). A ocorrência de candidemia em pacientes que estejam recendo terapia antifúngica sistêmica, seja por indicação profilática ou terapêutica, por pelo menos 3 dias consecutivos, é considerada como infecção de escape (NUCCI, 2002).

3.1 EPIDEMIOLOGIA DAS INFECÇÕES INVASIVAS POR CANDIDA

Infecções por leveduras do gênero *Candida* contribuem com até 80% das infecções por fungos em ambiente hospitalar, sendo a principal causa de doença fúngica invasiva em pacientes hospitalizados (COLOMBO, 2012). Estudos epidemiológicos colocam as espécies de *Candida* entre os principais agentes causadores de infecções de corrente sanguínea entre os pacientes hospitalizados, principalmente naqueles gravemente imunodeprimidos e/ou criticamente enfermos, acometendo de forma mais importante pacientes nos extremos de idade (KULLBERG, 2015).

Em um estudo americano de vigilância de infecções de corrente sanguínea contando com mais de 24.000 casos, *Candida spp.* correspondeu a quarta principal causa de infecção de corrente sanguínea (ICS), com uma taxa de incidência de 0,46/1.000 admissões (WISPLINGHOFF, 2004). Outro estudo mais recente de

vigilância e prevalência de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) em hospitais americanos mostrou que *Candida spp.* está entre os 7 principais agentes identificados nas IRAS, ficando em primeiro lugar entre os agentes identificados em infecções primárias de corrente sanguínea (MAGILL, 2014). Na América Latina e no Brasil, o impacto das infecções por *Candida* é ainda maior, com taxas de incidência relatadas ainda maiores, variando entre 1,18 e 2,5/1.000 admissões (COLOMBO, 2012; NUCCI, 2013), considerada 3 a 10 vezes maior do que aquela registrada em hospitais europeus e americanos (COLOMBO, 2006). Em um estudo de vigilância multicêntrico em hospitais brasileiros que avaliou mais de 2.500 episódios de ICS, *Candida spp.* foi o sétimo agente mais prevalente (DOI, 2016).

Em relação especificamente aos casos de candidemia de escape, nos quais o paciente acaba por desenvolver a infecção da corrente sanguínea pelo fungo mesmo na vigência de terapia com agente antifúngico sistêmico, há um número significativamente menor de estudos epidemiológicos. A maioria destes reflete o cenário de países desenvolvidos do hemisfério norte, principalmente no período dos anos 90 e início dos anos 2000, incluindo poucos pacientes, em sua maioria recebendo fluconazol ou anfotericina B (BLUMBERG, 1996; GIRMENIA, 1996; UZUN, 2001; NUCCI, 2002; CLANCY, 2006). Tais estudos mostraram que infecções de escape contribuíam com aproximadamente 10% de todos os casos de candidemia em adultos, ocorrendo com maior frequência em pacientes mais jovens, em sua maioria submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), em tratamento de doenças hematológicas ou neoplasias malignas de órgãos sólidos. Dados mais recentes referentes à epidemiologia de infecções de escape em países em desenvolvimento, envolvendo pacientes recebendo terapia com agentes antifúngicos de maior espectro, são escassos.

O gênero *Candida* é composto por aproximadamente 200 espécies diferentes, no entanto apenas 20 são reconhecidas como tendo maior importância como causadoras de infecção em seres humanos (COLOMBO, 2012). As principais espécies de interesse clínico são *C. albicans* (a mais frequentemente isolada), *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* e *C. lusitaniae*, sendo que a determinação da espécie é essencial, pois tem impacto na definição terapêutica, na possível fonte de infecção e patogenicidade em diversos casos.

No que diz respeito à candidemia, *C. albicans* ainda é a principal espécie isolada ao redor do mundo, apesar de uma tendência para uma maior ocorrência de espécies não *albicans* na última década. Em relação às espécies não *albicans*, estudos mostram achados diferentes em países desenvolvidos e em desenvolvimento, e em hospitais públicos e privados. Em países desenvolvidos do hemisfério norte e hospitais privados brasileiros, têm se notado um aumento significativo dos casos de infecções por *C. glabrata* (COLOMBO, 2006; ARENDRUP, 2010), enquanto em países em desenvolvimento e hospitais públicos brasileiros, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* ainda são os principais patógenos após *C. albicans* (COLOMBO, 2012; NUCCI, 2013).

Estas peculiaridades em relação à distribuição por espécies têm impacto real na abordagem terapêutica, já que há diferenças significativas na suscetibilidade ao tratamento com azólicos ou equinocandinas entre estas espécies. Enquanto infecções por *C. albicans* são usualmente sensíveis às diversas classes de antifúngicos, *C. glabrata* é frequentemente resistente ao fluconazol, com relatos de emergência crescente de resistência em pacientes previamente expostos a equinocandinas em países desenvolvidos (ALEXANDER, 2013). Em relação à *C. parapsilosis*, frequentemente associada a infecções relacionadas a CVC devido sua grande capacidade de produção de biofilme, e NPT, a suscetibilidade aos azólicos é a regra (KRCMERY, 2002A). Ainda em relação à *C. parapsilosis*, altos valores de concentração inibitória mínima (CIM) para equinocandinas são frequentes em isolados desta espécie, ainda que dentro da faixa de referência de suscetibilidade a esta classe de antifúngicos, sem demonstração de aumento de falha terapêutica no tratamento de infecções por esta espécie em estudos clínicos com equinocandinas (MORA-DUARTE, 2002; REBOLI, 2007).

Em relação aos casos de infecção de escape, nota-se um desvio importante para a ocorrência de espécies não *albicans*, com maior ocorrência de *C. glabrata* e *C. krusei* em pacientes expostos previamente ao fluconazol, espécies sabidamente com maior resistência a este antifúngico (UZUN, 2001; NUCCI, 2002; CLANCY, 2006; CUERVO, 2016), e um número significativo de casos envolvendo *C. glabrata* e *C. parapsilosis* em pacientes previamente expostos a equinocandinas, com emergência de resistência descrita em diversos destes casos (SIPSAS, 2009; PFEIFFER, 2010; BIZERRA, 2014; CUERVO, 2016).

3.2 PATOGÊNESE DAS INFECÇÕES POR CANDIDA

Espécies de *Candida* são encontradas colonizando o trato gastrointestinal de 20 a 80% dos indivíduos adultos saudáveis. Desta forma, a maioria dos casos de candidemia ocorre por translocação do fungo através da mucosa do TGI para a corrente sanguínea (NUCCI, 2001). Situações que interfiram com a homeostase do TGI e seus mecanismos de defesa, provocando dano ou desequilíbrio da microbiota intestinal, acabam sendo facilitadores da translocação do fungo para os capilares mesentéricos e corrente sanguínea. Desta forma, fatores que aumentam a colonização intestinal por *Candida*, como uso de antibióticos, corticosteróides, íleo adinâmico ou obstrução intestinal, ou situações que determinem dano à mucosa intestinal, como jejum prolongado, NPT, cirurgia abdominal prévia, ou mucosite, podem potencializar o fenômeno de translocação (ALEXANDER, 1990).

A infecção também pode ocorrer de forma exógena, pela contaminação de soluções ou dispositivos usados em procedimentos invasivos, além da colonização de um CVC a partir da pele ou da corrente sanguínea, após translocação gastrointestinal (PFALLER, 1996). O fungo tem capacidade de formar biofilmes nestes cateteres, com posterior liberação dos organismos do biofilme, levando à infecção persistente da corrente sanguínea (KULLBERG, 2015). Outros fatores de risco identificados são colonização por *Candida spp.* em outros sítios, terapia dialítica, tratamento quimioterápico e neutropenia (LUNEL, 1999).

Estudos que investigaram fatores de risco para a ocorrência de infecções de escape por *Candida spp.* encontraram que exposição intensa a antibióticos, presença de neutropenia e uso de corticóides foram fatores de risco independentes para a ocorrência de escape (UZUN, 2001; NUCCI, 2002). No entanto, é possível que outros fatores, como a presença de mucosite, ou a escolha do agente antifúngico também tenham um papel significativo nesta questão. Em um estudo epidemiológico recente envolvendo pacientes hematológicos de alto risco para infecções fúngicas invasivas recebendo profilaxia antifúngica, verificou-se que a incidência de doença fúngica invasiva (DFI) foi maior nos pacientes que receberam profilaxia com equinocandina do que naqueles que receberam profilaxia com voriconazol ou posaconazol (GOMES, 2014A). Análise subsequente pelo mesmo grupo demonstrou que a profilaxia com equinocandinas foi um fator de risco independente para DFI neste grupo de pacientes, especialmente envolvendo

leveduras, entre elas *C. glabrata* e *C. parapsilosis* (GOMES, 2014B). Em relação à importância da mucosite do TGI, não são encontrados trabalhos que avaliaram adequadamente o seu significado na patogênese das infecções de escape.

3.3 DIAGNÓSTICO

Apesar da sensibilidade limitada em torno de 50%, a coleta de hemoculturas ainda é o pilar do diagnóstico de pacientes com formas invasivas de candidíase na prática clínica. Para um melhor rendimento do exame, recomenda-se que as amostras sejam obtidas preferencialmente antes do início da medicação antifúngica, com volume de sangue adequado para que o exame tenha a sensibilidade prevista, e processadas idealmente em sistemas automatizados (BACTEC^{MR} e BactAlert^{MR}) (CLANCY, 2013).

Devido à baixa sensibilidade da hemocultura e o tempo necessário para o resultado final do exame, outras estratégias têm sido estudadas para auxiliar na identificação dos casos em pacientes de alto risco, incluindo biomarcadores como a beta-D-glucana, um antígeno presente na parede celular do fungo. Apesar de não ser específico para *Candida spp.*, o ensaio tem boa sensibilidade e um alto valor preditivo negativo quando utilizado em conjunto com escores de risco para detecção de casos em pacientes críticos de alto risco (NUCCI, 2016).

A necessidade de outros métodos, não baseados em culturas, e que proporcionem resultados mais rápidos, tem levado pesquisadores ao desenvolvimento de métodos de biologia molecular, por meio de reação em cadeia da polimerase (PCR) específico para *Candida spp.* No entanto, a sensibilidade do método previamente relatada foi similar à da hemocultura (McMULLAN, 2008). Abordagens nano diagnósticas (MYLONAKIS, 2015) e espectrometria de massa por MALDI-TOF (PULCRANO, 2013) têm sido testadas na tentativa de aumentar a sensibilidade diagnóstica e diminuir o tempo necessário para identificação final do agente envolvido, com resultados promissores.

No entanto, estes testes ainda não estão disponíveis amplamente no Brasil para o diagnóstico de infecções invasivas por *Candida spp.*, ainda sendo a hemocultura o método padrão na prática para o diagnóstico de candidemia. Desta forma, todos os estudos prévios que discutiram questões relacionadas à CE utilizaram para o diagnóstico dos casos o método de hemocultura.

3.4 TRATAMENTO

A terapia antifúngica é recomendada em todos os casos em que se faz o diagnóstico de candidemia (EDWARDS, 1992; CORNELLY, 2012), e diversos estudos têm mostrado que o atraso na terapia antifúngica está associado a aumento na mortalidade destes pacientes (MORRELL, 2003; GAREY 2006).

Os principais agentes utilizados na atualidade para este fim são o fluconazol e as equinocandinas: anidulafungina, caspofungina e micafungina. Os polienos, como a anfotericina B, são pouco prescritos para o tratamento de candidemia atualmente, devido à maior toxicidade quando comparados aos outros agentes, sendo suas formulações reservadas para casos individuais, onde há resistência ao fluconazol e equinocandinas, por exemplo.

Os diversos ensaios clínicos e diretrizes publicadas por sociedades especializadas credenciam as equinocandinas como a principal classe de antifúngicos para o tratamento empírico de candidemia na atualidade, devido ao seu amplo espectro de ação, efeito fungicida e baixo risco de toxicidade (COLOMBO, 2012; CORNELLY, 2012; PAPPAS, 2016). Em uma revisão de estudos randomizados para o tratamento de candidíase invasiva, os autores concluíram que o tratamento com equinocandinas foi relacionado à melhora da sobrevida e maior sucesso clínico (ANDES, 2012).

Outro ponto importante no tratamento da candidemia diz respeito ao adequado controle do foco infeccioso quando presente. Assim como algumas bactérias, é bem reconhecida a capacidade de formação de biofilme pela *Candida* spp. em dispositivos como o CVC, fazendo com que seja necessário, além do tratamento clínico, a retirada do dispositivo. O mesmo estudo que mostrou que as equinocandinas tiveram relação com melhor desfecho clínico em pacientes com candidemia, também conclui que a remoção do CVC foi associada a melhor sobrevida e sucesso clínico (ANDES, 2012). As diretrizes atuais recomendam a retirada do cateter, sempre que possível, nos casos em que a infecção provavelmente tem relação com o dispositivo, o mais cedo possível após o diagnóstico (COLOMBO, 2012; CORNELLY, 2012; PAPPAS, 2016). Nos casos em que o foco infeccioso é intra abdominal, também sugere-se que o controle do foco é fundamental, especialmente em pacientes com choque séptico (BASSETTI, 2015).

Após a melhora clínica do paciente e controle da infecção, as diretrizes sugerem que é seguro realizar o descalonamento para um antifúngico fungistático, de espectro mais estreito, como o fluconazol, baseado na identificação de espécies suscetíveis aos azólicos, como *C. albicans* e *C. parapsilosis*. Nos casos em que a espécie identificada é provavelmente resistente ao fluconazol, como *C. glabrata* ou *C. krusei*, ou em casos em que o paciente não apresentou a melhora clínica esperada, sugere-se manter o tratamento com equinocandinas. A duração do tratamento deve ser de pelo menos 14 dias após o primeiro resultado de hemocultura de controle apresentar negatividade para fungos (COLOMBO, 2012; CORNELLY, 2012; PAPPAS, 2016).

Os estudos clínicos não abrangem pacientes com infecções de escape, desta forma o tratamento nestes casos deve ser individualizado, já que há relatos de escape por *Candida spp.* resistentes ao antifúngico vigente (GIRMENIA, 1996; CLANCY, 2006; PFEIFFER, 2010; BIZERRA, 2014; CUERVO, 2016). Desta forma, as opções terapêuticas para o tratamento de resgate podem variar caso a caso, dependendo da exposição prévia a antifúngicos, espécie isolada e perfil de sensibilidade. Sugere-se que, assim que identificado o escape, seja trocada a classe do antifúngico utilizado até que seja obtida a identificação final da espécie envolvida e sejam realizados testes de sensibilidade antifúngica para posterior individualização do tratamento. Da mesma forma, sugere-se que se um CVC estiver presente, este deve ser retirado, pelo risco de o escape estar relacionado ao cateter em alguns casos (COLOMBO, 2012).

3.5 PROFILAXIA

Frente à alta morbidade e mortalidade relacionada aos episódios de candidemia, estratégias de profilaxia foram testadas em grupos específicos com alto risco para candidíase invasiva. O maior benefício da profilaxia atualmente é em pacientes submetidos a TCTH, ou naqueles recebendo tratamento quimioterápico intenso de indução/remissão ou indução de resgate em leucemia aguda. Nestes casos, sugere-se que a profilaxia seja realizada com fluconazol, porém outros agentes como caspofungina, micafungina, voriconazol e posaconazol também podem ser utilizados para este fim (FREIFELD, 2011).

Outros grupos para os quais se sugere a abordagem profilática são os pacientes críticos submetidos recentemente a cirurgia abdominal, com perfurações gastrointestinais recorrentes ou fístulas, aqueles pacientes submetidos a transplante de pâncreas, intestino delgado ou em pacientes selecionados submetidos a transplante hepático. Nestes casos o antifúngico de escolha é o fluconazol (EGGIMANN, 1999). Em outras situações, não foi observado benefício de profilaxia antifúngica para candidíase invasiva, sendo desencorajado o uso profilático fora das situações previstas nas diretrizes atuais.

Enquanto a profilaxia pode beneficiar estes grupos de pacientes, seu uso aumenta o custo, pode resultar em efeitos tóxicos e no desenvolvimento de infecções por fungos resistentes. Desta forma, a escolha do agente antifúngico usado para profilaxia terá impacto na seleção de espécies de *Candida* individuais, frequentemente não suscetíveis ao agente previamente utilizado, devendo ser avaliado o risco benefício quando optado por antifúngicos de maior espectro, como triazólicos de segunda geração e equinocandinas, em detrimento do fluconazol, visto que o tratamento de resgate possivelmente envolverá o uso de agentes mais tóxicos e de maior custo, como formulações de anfotericina B.

3.6 PROGNÓSTICO

Episódios de candidemia estão associados com altas taxas de morbidade, mortalidade, aumento do tempo de internação e elevação de custos assistenciais (MORGAN, 2005; HORN, 2009; PERFECT, 2014). As taxas de mortalidade por candidemia em hospitais brasileiros giram em torno de 50% (COLOMBO, 2012), com taxas menores em crianças e em infecções causadas por *C. parapsilosis*, e taxas ainda maiores em adultos e pacientes críticos (COLOMBO, 2006).

Em relação aos casos de candidemia de escape, a maioria dos estudos encontrou maior mortalidade bruta nos pacientes com escape quando comparados aos casos não escape, variando entre 62% (NUCCI, 2002), 76% (UZUN, 2001) e 80% (MYOKEN, 2006). No entanto, alguns estudos encontraram resultados divergentes: Krcmery e Babela relataram taxas brutas de mortalidade entre 25 e 33% nos pacientes com infecções de escape, com mortalidade geral e atribuível semelhante aos casos não escape (KRCMERY, 2002B). Os autores sugeriram que as espécies de *Candida* isoladas mais frequentemente (*C. albicans* e *C.*

parapsilosis) e o perfil dos pacientes estudados (número menor de pacientes submetidos a TCTH e com leucemia aguda) podem ter influenciado nos resultados. Achado semelhante também foi reportado por outro grupo, que especula que as espécies de *Candida* envolvidas nos casos de escape poderiam ter menor virulência (CUERVO, 2016), como reportado previamente em modelos animais de infecções invasivas por *Candida spp.* (ARENDRUP, 2002).

4. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, sob o registro CAAE: 40592915.2.0000.0096.

4.1 DESENHO, POPULAÇÃO E PERÍODO DO ESTUDO

Estudo transversal, com coleta de dados retrospectiva, envolvendo pacientes com diagnóstico de candidemia, com 12 anos ou mais, admitidos entre janeiro/2011 e fevereiro/2016 em dois centros diferentes: o primeiro, um hospital público universitário terciário com 426 leitos, e o segundo, um hospital privado terciário com 230 leitos.

4.2 DEFINIÇÕES

Candidemia: isolamento de *Candida spp.* em uma ou mais amostras de hemocultura, em um paciente com sinais clínicos e/ou laboratoriais de infecção, sem evidência clínica ou laboratorial de foco infeccioso visceral (COLOMBO, 2012);

Candidemia de escape: ocorrência de candidemia em paciente recebendo terapia antifúngica sistêmica há pelo menos 3 dias consecutivos (NUCCI, 2002);

Candidemia relacionada a cateter venoso central: ocorrência de candidemia em paciente com CVC, com mais de uma hemocultura positiva coletada de veia periférica, sem foco aparente de infecção da corrente sanguínea, exceto o próprio cateter. Pelo menos um dos seguintes deve estar presente: um resultado positivo de cultura semiquantitativa (>15 unidades formadoras de colônias - UFC, por segmento do cateter) de ponta de cateter com o isolamento da mesma espécie de *Candida* isolada na amostra de hemocultura periférica (MERMEL, 2009).

Choque: disfunção circulatória com necessidade de suporte hemodinâmico com droga vasoativa para manter pressão arterial adequada (≥ 65 mmHg) (VINCENT, 1996).

Neutropenia: Contagem absoluta de neutrófilos < 500 células/mm³ (BODEY, 1966).

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos todos os pacientes que preencheram a definição de candidemia, com 12 anos ou mais, durante o período de estudo, nos dois centros.

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos aqueles pacientes com outras formas de candidíase invasiva que não preenchessem a definição de candidemia, além daqueles pacientes que não tivessem os dados clínicos disponíveis.

4.5 DADOS CLÍNICOS

Os prontuários médicos de cada paciente foram revisados por dois revisores independentes, um em cada um dos centros. Dados epidemiológicos a respeito do sexo dos pacientes, idade, doença de base, presença de comorbidades e cálculo do escore de Charlson (SUNDARARAJAN, 2004) foram coletados. Também foi avaliada a unidade de internação do paciente no momento do diagnóstico da candidemia, presença de infecção de corrente sanguínea associada a cateter (ICSAC) e a presença de choque nas 24 horas que antecederam ou que sucederam o diagnóstico de candidemia. A análise de desfecho baseou-se na mortalidade em 30 dias e durante o período de internação hospitalar.

O uso prévio de antifúngicos foi classificado como profilaxia para doença fúngica invasiva, tratamento de aspergilose invasiva possível, provável ou provada (DE PAUW, 2008), e uso empírico em pacientes com neutropenia febril.

4.6 FATORES DE RISCO

A presença de fatores de risco para candidemia foi avaliada nos sete dias anteriores ao diagnóstico da infecção, incluindo exposição a antibióticos sistêmicos de amplo espectro por mais de 2 dias, presença de neutropenia, uso de corticosteróides em dose considerada imunossupressora (0,3mg/kg/dia de prednisona ou dose equivalente), presença de um CVC por mais de 2 dias, nutrição parenteral total, pancreatite, hemodiálise, mucosite do trato gastrointestinal, e realização de cirurgia abdominal nos últimos 30 dias. O número total de fatores de risco por paciente também foi avaliado.

4.7 DADOS MICROBIOLÓGICOS

As hemoculturas com crescimento de *Candida spp.* foram originalmente recuperadas através dos métodos automatizados BACTEC 9240 (Becton-Dickinson Microbiology Systems, New Jersey, USA) ou BacT/Alert (BioMérieux SA, Marcy L'Etoile, France), e identificados utilizando o sistema API 20C AUX system (bioMérieux-Vitek) ou VITEK 2 (bioMérieux, Inc., Durham, NC). As amostras de candidemia de escape viáveis foram recuperadas de armazenamento congeladas a -20° e submetidas aos testes de suscetibilidade antifúngica.

4.8 TESTES DE SUSCETIBILIDADE ANTIFÚNGICA

Os isolados de *Candida spp.* recuperados de pacientes com CE foram testados pelo método de microdiluição em caldo de acordo com o protocolo do CLSI M27-A3 (CLSI, 2008).

Os agentes antifúngicos testados foram anfotericina B (Bristol Myers Squibb, Munique, Alemanha), fluconazol (Pfizer, Sandwich, Reino Unido), Itraconazol (Janssen Pharmaceutica, Beerse, Bélgica), voriconazol (Pfizer, Sandwich, Reino Unido), posaconazol (Merck, New Jersey, USA), isavuconazol (Basilea Pharmaceutica, Basel, Suíça), anidulafungina (Pfizer, Sandwich, Reino Unido) e micafungina (Astellas Pharma, Ibaraki, Japão). As concentrações de antifúngicos variaram entre 0,016 a $16 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$ para anfotericina B, 0,032 a $32 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$ para itraconazol, voriconazol, posaconazol e isavuconazol; 0,062 a $64 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$ para fluconazol e 0,008 a $8 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$ para equinocandinas. As cepas de referência usadas como controle de qualidade foram *C. parapsilosis* ATCC 22019 e *C. krusei* ATCC 6258 (CLSI, 2008). Os valores de CIM foram interpretados baseados nos pontos de corte estabelecidos pelo documento do CLSI M27-S4 (CLSI, 2012). Quando considerado a suscetibilidade ao agente antifúngico em uso pelo paciente, o isolamento de *C. krusei* ou *C. glabrata* foi considerado não suscetível ao fluconazol (CLANCY, 2006).

4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis quantitativas com distribuição normal foram reportadas como média e desvio padrão (DP); variáveis qualitativas foram descritas como números absolutos e porcentagens. Os dados clínicos referentes ao grupo CE e ao grupo controle foram comparados usando análise univariada. Os fatores de risco mais prevalentes no grupo CE com p valor <0.10 na análise univariada também foram comparados em um modelo de análise multivariada. O teste de qui quadrado foi usado para comparar variáveis qualitativas, e o teste T de student foi usado para variáveis quantitativas. Para os valores de p obtidos, foram considerados estatisticamente significantes os valores menores que 0,05. A razão de chance, expressa como Odds Ratio (OR) e Intervalo de Confiança (IC) de 95% foram reportados para as variáveis significativas na análise multivariada.

Todos os dados e valores obtidos foram plotados em planilha no programa Microsoft Excel 365 Home Edition, e então submetidos à análise estatística por meio do programa SPSS 23 (IBM, Chicago, EUA).

5 RESULTADOS

5.1 DADOS CLÍNICOS

Durante o período de estudo foram identificados 149 episódios de candidemia; um paciente foi excluído por não ter dados clínicos disponíveis. Vinte e sete episódios foram classificados como candidemia de escape (18%), e os 121 pacientes restantes foram classificados como grupo controle. As características dos pacientes estão descritas na TABELA 1. O grupo CE era mais jovem, com número elevado de pacientes com doença hematológica maligna e submetidos a TCTH, porém com menor prevalência de pacientes críticos, e com uma tendência menor a apresentar choque no diagnóstico de candidemia. Características detalhadas dos pacientes do grupo candidemia de escape estão disponíveis na TABELA 2.

TABELA 1: CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES E COMPARAÇÃO ENTRE OS CASOS E CONTROLES

	CANDIDEMIA (n=121)	ESCAPE (n=27)	p valor
Sexo Masculino	59 (49%)	12 (44%)	0,424
Idade, média (DP) anos	54,86 (+-18,5)	35,3 (+-22,0)	<0,001
Admissão em UTI	74 (61%)	3 (11%)	<0,001
ICSAC	24 (20%)	1 (4%)	0,031
Escore de Charlson, média (DP)	3,1 (+-2,7)	3,8 (+-2,7)	0,222
Choque	57 (47%)	8 (30%)	0,07
Comorbidades			
Neoplasia de Órgão Sólido	26 (21%)	3 (11%)	0,169
Doença Hematológica Maligna	8 (7%)	13 (48%)	0,032
TCTH	3 (2%)	16 (59%)	<0,001
Cirrose	13 (11%)	1 (4%)	0,232
aids	10 (8%)	2 (7%)	0,621
Doença Auto Imune	7 (6%)	1 (4%)	0,553
Mortalidade			
30 dias	69 (57%)	12 (44%)	0,165
Intra hospitalar	77 (63%)	15 (56%)	0,28

FONTE: O AUTOR.

Tabela 2. CARACTERÍSTICAS INDIVIDUAIS DOS CASOS DE CANDIDEMIA DE ESCAPE

Número	Gênero/Idade	Antifúngico	Indicação	Dose (mg/dia)	Dias de Exposição	Espécie de <i>Candida</i> isolada	Suscetibilidade ao Antifúngico Prévio	Mucosite	Neutropenia	Mortalidade	
										30 dias	Hospitalar
1	M/12	Anfotericina B	Tratamento	24mg	65	<i>C. albicans</i>	Sim	Não	Não	Não	Não
2	F/12	Fluconazol	Tratamento	100mg	7	<i>C. albicans</i>	Sim	Não	Não	Sim	Sim
3	M/20	Fluconazol	Profilaxia	400mg	25	<i>C. guilliermondii</i>	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
4	M/14	Fluconazol	Tratamento	340mg	23	<i>C. glabrata</i>	Não	Não	Não	Não	Não
5	M/32	Fluconazol	Profilaxia	400mg	23	<i>C. guilliermondii</i>	Não	Sim	Sim	Não	Não
6	F/37	Fluconazol	Profilaxia	200mg	31	<i>C. parapsilosis</i>	Sim	Não	Sim	Não	Não
7	M/73	Fluconazol	Profilaxia	200mg	3	<i>C. krusei</i>	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
8	F/82	Fluconazol	Profilaxia	200mg	15	<i>C. famata</i>	N/D	Não	Sim	Sim	Sim
9	F/52	Voriconazol	Tratamento	400mg	3	<i>C. tropicalis</i>	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
10	F/17	Voriconazol	Tratamento	400mg	25	<i>C. parapsilosis</i>	Não	Não	Sim	Sim	Sim
11	M/13	Voriconazol	Tratamento	400mg	10	<i>C. glabrata</i>	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
12	M/35	Voriconazol	Tratamento	400mg	8	<i>C. guilliermondii</i>	N/D	Sim	Sim	Sim	Sim
13	M/22*	Voriconazol	Tratamento	400mg	13	<i>C. tropicalis</i>	Sim	Sim	Não	Não	Não
14	M/64	Voriconazol	Profilaxia	400mg	4	<i>C. krusei</i>	N/D	Sim	Sim	Não	Sim
15	F/23	Micafungina	Tratamento	100mg	3	<i>C. albicans</i>	Sim	Não	Não	Não	Sim
16	M/25	Micafungina	Profilaxia	50mg	12	<i>C. glabrata</i>	Não	Sim	Sim	Não	Não
17	F/31	Micafungina	Profilaxia	100mg	7	<i>C. albicans</i>	Sim	Não	Não	Não	Não
18	M/12	Micafungina	Profilaxia	50mg	28	<i>C. parapsilosis</i>	Sim	Sim	Sim	Não	Não
19	F/23	Micafungina	Tratamento	100mg	11	<i>C. parapsilosis</i>	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
20	M/14	Micafungina	Tratamento	100mg	3	<i>C. tropicalis</i>	N/D	Não	Sim	Não	Sim
21	M/32	Micafungina	Profilaxia	100mg	20	<i>C. parapsilosis</i>	Sim	Sim	Sim	Não	Não
22	M/32	Micafungina	Profilaxia	100mg	22	<i>C. krusei</i>	N/D	Sim	Sim	Não	Não
23	F/39	Micafungina	Profilaxia	50mg	17	<i>C. orthopsilosis</i>	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
24	F/62	Micafungina	Profilaxia	100mg	40	<i>C. guilliermondii</i>	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
25	F/77	Micafungina	Tratamento	100mg	11	<i>C. tropicalis</i>	N/D	Não	Não	Não	Não
26	F/29	Micafungina	Profilaxia	100mg	13	<i>C. krusei</i>	N/D	Sim	Sim	Sim	Sim
27	M/70	Micafungina + Voriconazol	Tratamento	100mg + 400mg	6	<i>C. tropicalis</i>	N/D	Não	Sim	Sim	Sim

NOTA: *Infecção de Corrente Sanguínea Associada a Catéter; N/D: Não disponível

FONTE: O AUTOR.

Entre os pacientes com candidemia de escape, 12 (44%) estavam recebendo micafungina, 7 (26%) fluconazol, 6 (22%) voriconazol, 1 (4%) anfotericina B, e 1 (4%) estava recebendo terapia combinada com micafungina e voriconazol. As principais indicações para o uso do antifúngico foram profilaxia para DFI em 16 (59%) pacientes, tratamento para aspergilose invasiva possível, provável ou provada em 8 (30%) casos, ou tratamento empírico de neutropenia febril em 3 (11%) pacientes. O tempo médio de exposição ao antifúngico até a ocorrência do escape foi de 16 dias (variação: 3 – 65).

5.2 FATORES DE RISCO

Os pacientes do grupo escape apresentaram um número maior de fatores de risco para candidemia quando comparados com o grupo controle (4,03±1,01 DP vs. 2,99±1,28 DP; $p<0,001$). A prevalência e análise dos fatores de risco para candidemia de escape estão demonstrados na Tabela 3.

TABELA 3: PREVALÊNCIA DOS FATORES DE RISCO PARA CANDIDEMIA NOS CASOS E CONTROLES, E ANÁLISE UNI E MULTIVARIADA.

Variável	Univariada			Multivariada	
	Candidemia	Escape	p valor	Odds Ratio	p valor
Antibiótico	104 (86%)	25 (93%)	0,282	N/A	
Neutropenia	7 (6%)	20 (74%)	<0,001	19,05 (4,95-73,34)	<0,001
Corticosteróides	36 (30%)	15 (56%)	0,011	1,85 (0,48-7,14)	0,367
Catéter Venoso Central	100 (83%)	23 (85%)	0,503	N/A	
Nutrição Parenteral Total	37 (31%)	7 (26%)	0,411	N/A	
Cirurgia Abdominal	42 (35%)	1 (4%)	<0,001	N/A	
Pancreatite	9 (7%)	0	N/A	N/A	
Diálise	24 (20%)	1 (4%)	0,031	N/A	
Mucosite	3 (2%)	17 (63%)	<0,001	16,40 (3,13-85,86)	0,001

NOTA: N/A: Não se aplica

FONTE: O AUTOR.

Neutropenia ($p<0,001$), uso prévio de corticosteróides ($p=0,011$) e mucosite ($p<0,001$) foram identificados como fatores de risco significativos para infecção de escape na análise univariada. Cirurgia abdominal prévia, pancreatite e hemodiálise foram mais frequentes no grupo controle. Apesar de não haver diferença entre os

grupos em relação à presença ou não de CVC, o diagnóstico de ICSAC pode ser definido mais frequentemente no grupo controle, com 24 episódios (20%), em comparação com apenas 1 (4%) caso nos pacientes com escape ($p=0,031$). Após análise multivariada, neutropenia ($p <0,001$; OR = 4.95 – 73.34) e mucosite ($p <0,001$; OR = 3.13 – 85.86) permaneceram como fatores de risco independentes para candidemia de escape.

5.3 DISTRIBUIÇÃO DAS ESPÉCIES DE CANDIDA

A distribuição por espécies de *Candida* está demonstrada na Tabela 4.

TABELA 4: DISTRIBUIÇÃO DAS ESPÉCIES DE *CANDIDA* ISOLADAS ENTRE OS GRUPOS.

	Candidemia	Escape	
<i>C. albicans</i>	63 (52%)	4 (15%)	
<i>C. krusei</i>	6 (5%)	4 (15%)	
<i>C. tropicalis</i>	18 (15%)	5 (19%)	
<i>C. parapsilosis</i>	13 (11%)	5 (19%)	
<i>C. glabrata</i>	18 (15%)	3 (11%)	
<i>C. guilliermondii</i>	2 (2%)	4 (15%)	
<i>C. famata</i>	0	1 (4%)	
<i>C. kefir</i>	1 (1%)	0	
<i>C. orthopsilosis</i>	0	1 (4%)	
Não <i>albicans</i>	58 (48%)	23 (85%)	$p <0,001$

FONTE: O AUTOR

As espécies mais frequentemente isoladas no grupo controle foram *C. albicans* (52%), *C. tropicalis* (15%) e *C. glabrata* (15%), enquanto *C. parapsilosis* (19%) e *C. tropicalis* (19%) foram as espécies mais frequentes nas infecções de escape. Espécies não *albicans* foram mais frequentes nos pacientes com candidemia de escape ($p <0,001$), sem diferenças significativas entre espécies individuais.

5.4 PERFIL DE SENSIBILIDADE AOS ANTIFÚNGICOS.

Trinta e três isolados, de 19 (70%) pacientes com CE estavam disponíveis para caracterização molecular e testagem de sensibilidade antifúngica. Os resultados estão apresentados na Tabela 5.

Dos dezenove casos estudados, 7 (37%) tiveram isolados de *Candida* apresentando CIMs elevadas à terapia antifúngica vigente, a maioria destes em pacientes em uso de azólicos (6/7). *C. albicans* foi a espécie considerada mais suscetível, com baixos valores de CIM para todos os antifúngicos testados. As espécies *C. glabrata* e *C. parapsilosis* também foram sensíveis aos antifúngicos testados na maioria dos casos, com voriconazol, posaconazol e isavuconazol sendo os agentes mais efetivos *in vitro* contra estas espécies. Um isolado de *C. glabrata* mostrou-se resistente ao fluconazol e equinocandinas, e uma amostra de *C. parapsilosis* foi resistente ao fluconazol e voriconazol, também apresentando altos valores de CIM para itraconazol e posaconazol. Fluconazol, itraconazol e isavuconazol não foram considerados efetivos contra *C. guilliermondii* apresentando valores de CIM $>64 \mu\text{g mL}^{-1}$, $>32 \mu\text{g mL}^{-1}$ e $>32 \mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente. Além disso, dois isolados de *C. tropicalis* obtidos de um mesmo paciente mostraram-se resistentes ao fluconazol, voriconazol e anidulafungina, além de apresentar valores elevados de CIM para itraconazol e isavuconazol ($>32 \mu\text{g mL}^{-1}$).

TABELA 5: CONCENTRAÇÕES INIBITÓRIAS MÍNIMAS (CIMS) DOS ISOLADOS DE *CANDIDA SPP.* DE PACIENTES COM CANDIDEMIA DE ESCAPE.

Identificação	Paciente	valores de CIM ($\mu\text{g mL}^{-1}$)							
		AMB	FLC	ITC	VOR	POS	ISA	AND	MIF
<i>C. glabrata</i>	16	0.25	64	1	2	0.5	1	1	0.25
<i>C. glabrata</i>	4	1	16	1	0.5	0.5	0.25	0.031	0.016
<i>C. glabrata</i>	4	0.5	16	0.5	0.5	1	0.5	0.031	0.008
<i>C. glabrata</i>	4	0.5	16	0.5	0.25	0.25	0.5	0.031	0.016
<i>C. glabrata</i>	4	0.5	16	0.5	0.5	0.5	0.25	0.031	0.016
<i>C. glabrata</i>	11	1	16	0.5	0.25	0.5	0.25	0.031	0.016
<i>C. glabrata</i>	11	1	16	0.5	0.25	0.5	0.25	0.031	0.016
<i>C. tropicalis</i>	9	0.25	>64	>32	16	2	>32	2	1
<i>C. tropicalis</i>	9	0.25	>64	>32	16	4	>32	2	0.5
<i>C. tropicalis</i>	13	0.5	1	0.25	0.25	1	0.5	0.016	0.016
<i>C. tropicalis</i>	13	0.5	2	1	1	1	4	0.016	0.016
<i>C. guilliermondii</i>	3	0.25	>64	>32	16	4	>32	2	1
<i>C. guilliermondii</i>	3	0.25	>64	>32	8	1	>32	2	1
<i>C. guilliermondii</i>	5	0.5	>64	>32	8	0.5	>32	1	0.5
<i>C. guilliermondii</i>	5	0.5	>64	>32	16	0.5	>32	4	1
<i>C. guilliermondii</i>	5	0.5	>64	>32	16	2	>32	4	0.5
<i>C. guilliermondii</i>	5	0.25	>64	>32	16	0.5	>32	2	0.5
<i>C. guilliermondii</i>	5	0.25	>64	>32	16	0.5	>32	2	0.5
<i>C. guilliermondii</i>	5	0.25	>64	>32	16	2	>32	2	1
<i>C. guilliermondii</i>	24	0.25	16	0.25	0.125	0.125	0.25	1	0.5
<i>C. albicans</i>	2	0.25	0.25	0.031	0.031	0.031	0.031	<0.008	0.016
<i>C. albicans</i>	15	0.25	2	0.063	0.063	0.063	0.063	<0.008	<0.008
<i>C. albicans</i>	15	0.5	0.125	0.016	0.016	0.016	0.016	<0.008	<0.008
<i>C. albicans</i>	15	0.5	0.25	0.016	0.016	0.016	0.016	<0.008	<0.008
<i>C. albicans</i>	1	0.25	0.125	0.016	0.016	0.016	0.016	<0.008	<0.008
<i>C. albicans</i>	17	0.25	0.25	0.016	0.016	0.016	0.016	<0.008	0.016
<i>C. parapsilosis</i>	10	0.5	1	0.5	0.5	0.5	0.5	0.031	0.031
<i>C. parapsilosis</i>	10	0.5	>64	>32	32	>32	16	0.031	0.016
<i>C. parapsilosis</i>	18	0.5	2	<0.031	0.031	<0.031	<0.031	2	2
<i>C. parapsilosis</i>	6	1	0.5	0.031	<0.031	<0.031	<0.031	2	2
<i>C. parapsilosis</i>	21	0.5	0.5	0.031	<0.031	<0.031	<0.031	1	1
<i>C. parapsilosis</i>	19	0.5	1	0.031	<0.031	<0.031	<0.031	2	1
<i>C. orthopsilosis</i>	23	0.5	1	0.063	0.031	0.063	<0.031	2	1

NOTA: **AMB**: Anfotericina B; **FLC**: Fluconazol; **ITC**: Itraconazol; **VOR**: Voriconazol; **POS**: Posaconazol; **ISA**: Isavuconazol; **AND**: Anidulafungina; **MIF**: Micafungina

FONTE: O AUTOR

5. DISCUSSÃO

Com o aumento progressivo no número de pacientes gravemente imunossuprimidos, mais pacientes são candidatos a receber profilaxia ou tratamento para DFI com agentes antifúngicos sistêmicos. No entanto, apesar de reduzir a incidência e mortalidade por DFI em diversos cenários, a exposição aos antifúngicos é claramente relacionada a infecções de escape. Questões relativas ao perfil do paciente, seleção de espécies com menor suscetibilidade ao agente antifúngico, emergência de resistência e questões relacionadas à escolha do antifúngico podem explicar a ocorrência destes casos.

No presente estudo foi possível identificarmos uma maior taxa de casos de escape (18%) entre todos os casos de candidemia quando comparado aos estudos anteriores, que encontraram valores ao redor de 10% (UZUN, 2001; NUCCI, 2002; CUERVO, 2016). Tal achado pode estar relacionado à inclusão de pacientes mais jovens, a partir de 12 anos ou mais, no presente estudo quando comparados com os trabalhos citados, que incluíram somente pacientes com 18 anos ou mais. No entanto, não acreditamos que tal fato tenha prejudicado a análise dos fatores de risco e perfil microbiológico no presente estudo. A maioria das infecções de escape do ocorreram em pacientes mais jovens, gravemente imunossuprimidos, com doenças hematológicas malignas ou submetidos a TCTH, com múltiplos fatores de risco para ocorrência de candidemia. Cuervo et al. reportaram uma tendência de aumento no número de casos de escape nos últimos anos, no entanto, esta tendência não foi observada neste estudo.

Embora inicialmente episódios de infecções de escape tenham sido relacionadas com a presença de CVC (BLUMBERG, 1996), estudos posteriores não corroboraram esta hipótese, identificando neutropenia, exposição intensa a antibióticos e uso de corticosteróides como fatores de risco associados à CE. (UZUN, 2001; NUCCI, 2002). Como o trato gastrointestinal foi considerado como a principal fonte provável de infecção de corrente sanguínea naqueles casos, sugeriu-se que o papel da ocorrência de mucosite gastrointestinal também deveria ser avaliado (NUCCI, 2002). Os achados do presente estudo são consistentes com estas observações, já que pudemos identificar apenas um caso de ICSAC nos pacientes com escape e, após análise multivariada, mucosite mostrou ser um fator

de risco independente para CE, além da presença de neutropenia, corroborando o importante papel do TGI nas infecções de escape. A formação de biofilmes de *Candida* no intestino, dificultando o alcance do antifúngico em concentrações adequadas nas células leveduriformes no interior do mesmo, provavelmente também tem um importante papel na fisiopatologia do escape e emergência de resistência, facilitando a translocação do fungo do TGI para a corrente sanguínea (PERLIN, 2014; PERLIN, 2015).

É tentador levantar a hipótese de que o agente antifúngico prescrito tenha colaborado para a ocorrência de CE, já que um número elevado de casos ocorreu em pacientes recebendo micafungina (44%). Durante o período do estudo, micafungina foi usada frequentemente como profilaxia antifúngica (VAN BURIK, 2004) e tratamento empírico de neutropenia febril em pacientes hematológicos de alto risco (FREIFELD, 2011). Estudos prévios mostraram que o uso de equinocandinas em pacientes hematológicos de alto risco foi um fator de risco independente para infecções fúngicas de escape, envolvendo especialmente leveduras (GOMES, 2014A; GOMES, 2014B). A falta de dados sobre os padrões de prescrição e consumo de antifúngicos nos dois centros e a população denominadora do presente estudo não permitiu avaliar qual foi a contribuição da escolha do antifúngico na ocorrência de CE. No entanto, esta hipótese deveria ser avaliada em estudos futuros.

A distribuição por espécie de *Candida* demonstra um desvio para maior ocorrência de espécies não *albicans* nos casos de escape em relação ao grupo controle, consistente com estudos anteriores (UZUN, 2001; NUCCI 2002; CLANCY, 2016; CUERVO, 2016), não sendo possível identificar uma prevalência maior de uma espécie sobre as demais. Apesar de estudos anteriores envolvendo centros de países desenvolvidos demonstrarem maiores prevalências de *C. glabrata* e *krusei* em CE, (UZUN, 2001; PFEIFFER, 2010; CUERVO 2016), principalmente em pacientes em uso de fluconazol, isto não foi observado no presente estudo. Possivelmente a menor frequência de *C. glabrata* e *C. krusei* em hospitais latino americanos (NUCCI, 2013), e o elevado número de escapes em pacientes recebendo micafungina em relação ao número de casos em pacientes recebendo fluconazol também pode ter favorecido este achado. O fato de as amostras do grupo controle não terem sido submetidas à identificação molecular também pode ter levado a um pequeno número de amostras com identificação equivocada pelos

métodos convencionais neste grupo de pacientes, porém sem impacto relevante para os achados finais do presente estudo.

Resistência à terapia antifúngica vigente pôde ser identificada em 26% de todos os casos de candidemia de escape, principalmente em pacientes recebendo fluconazol. A exposição ao fluconazol foi associada com 2 isolados de *C. guilliermondii* com CIMs elevadas para o antifúngico (Paciente 3 e 5 – Tabela 2), um isolado de *C. glabrata* (Paciente 4) e outro de *C. krusei* (Paciente 7), consideradas intrinsecamente resistentes aos azólicos. Dois pacientes sob terapia para aspergilose pulmonar possível com voriconazol desenvolveram candidemia por isolados não suscetíveis. Além da terapia com voriconazol, o paciente 9 também foi exposto previamente à profilaxia com fluconazol, além de receber um curso breve de 3 dias de terapia empírica com micafungina na semana anterior à ocorrência do escape por *C. tropicalis*, sugerindo a origem da emergência de resistência a múltiplas drogas neste caso. O paciente 10 desenvolveu infecção por *C. parapsilosis*; exposição anterior ao fluconazol profilático e voriconazol terapêutico provavelmente contribuíram para a emergência de resistência a estes agentes, e um mecanismo de resistência cruzada poderia também explicar as CIMs observadas ao itraconazol e posaconazol. Três pacientes recebendo micafungina tiveram escape por *C. parapsilosis*, espécie que apresenta intrinsecamente CIMs maiores para equinocandinas do que aquelas para *C. albicans*, por exemplo. Apesar de este achado não se traduzir em falha clínica significativa durante tratamento com esta classe de antifúngicos, pode ter significado maior nas infecções de escape, mesmo em isolados com valores de CIM dentro da faixa considerada suscetível *in vitro*, como no caso dos pacientes aqui descritos (Pfeiffer, 2010). Finalmente, no paciente 16 foi possível identificar que o isolado de *C. glabrata* era resistente ao fluconazol, usado de forma profilática anteriormente, e à profilaxia corrente com micafungina em baixa dose (BIZERRA, 2014). Como 30% dos casos de escape não tiveram isolados disponíveis para realização de teste de sensibilidade aos antifúngicos, é possível que o papel da resistência antifúngica tenha sido subestimado no presente estudo.

Em relação à gravidade da doença e mortalidade, observamos que o grupo controle tinha um maior número de pacientes críticos, com uma tendência maior a apresentar choque no momento do diagnóstico de candidemia em relação aos casos de CE. Tal achado pode sugerir que a gravidade da doença nestes pacientes pode ser menor. Apesar de a mortalidade em 30 dias e intra hospitalar ter sido menor

entre os pacientes com infecção de escape, a amostragem não foi suficiente para detectar diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Estes achados já foram reportados em outros estudos semelhantes (KRCMERY, 2002B, CUERVO, 2016), sugerindo que fatores relacionados ao hospedeiro, espécie de *Candida* isolada e possível mudança no padrão de virulência do fungo após exposição aos antifúngicos possam estar associados com estes resultados. Tal hipótese é corroborada por pesquisa sobre candidíase invasiva em modelos animais, que sugeriu que a exposição prévia a agentes antifúngicos e o surgimento de resistência relacionou-se com espécies menos virulentas de *Candida* (ARENDRUP, 2002). A avaliação prospectiva destes casos em estudos futuros, utilizando escores de disfunção orgânica para avaliar gravidade de doença e mortalidade atribuível ao episódio de candidemia, poderiam contribuir para avaliar a repercussão clínica destas questões em seres humanos.

6.CONCLUSÃO

1. Os casos de candidemia de escape ocorreram principalmente em pacientes mais jovens quando comparados ao grupo controle, gravemente imunodeprimidos, portadores de doenças hematológicas malignas e pós TCTH, admitidos em unidades não críticas;
2. Os pacientes com candidemia de escape tiveram um número médio maior de fatores de risco do que o grupo controle, sendo que neutropenia e mucosite foram identificados como fatores de risco independentes para infecções de escape;
3. Espécies de *Candida* não *albicans* foram mais frequentemente isoladas nos casos de escape do que no grupo controle, incluindo isolados resistentes à terapia/profilaxia antifúngica que o paciente estava recebendo no momento da infecção;
4. Houve uma tendência a menor ocorrência de choque e menor proporção de pacientes críticos nos casos de escape do que no grupo controle. No entanto, não houve diferença significativa na mortalidade em 30 dias e durante a internação.

REFERÊNCIAS

ALEXANDER BD, JOHNSON MD, PFEIFFER CD, JIMÉNEZ-ORTIGOSA C, CATANIA J, BOOKER R, *et al.* Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis.* 2013;56(12):1724-32.

ANDES DR, SAFDAR N, BADDLEY JW, PLAYFORD G, REBOLI AC, REX JH, *et al.* 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;54:1110-22.

ARENDRUP MC, HORN T, FRIMODT-MOLLER N. In vivo pathogenicity of eight medically relevant *Candida* species in an animal model. *Infection.* 2002;30:286-91.

ARENDRUP MC. Epidemiology of Invasive Candidiasis. *Curr Opin Crit Care.* 2010;16:445-52.

ARENDRUP MC, DZAJIC E, JENSEN RH, JOHANSEN HK, KJAELDGAARD P, KNUDSEN JD, *et al.* Epidemiological changes with potential implication for antifungal prescription recommendations for fungaemia: data from a nationwide fungaemia surveillance programme. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19:e343-e353.

BASSETTI M, RIGHI E, ANSALDI F, MERELLI M, SCARPARO C, ANTONELLI M, *et al.* A multicenter multinational study of abdominal candidiasis: epidemiology, outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med.* 2015;41(9):1601-1610.

BODEY GP, BUCKLEY M, SATHE YS, FREIREICH EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med.* 1966;64:328-40.

BIZERRA FC, JIMENEZ-ORTIGOSA C, SOUZA ACR, BREDÁ GL, QUEIROZ-TELLES F, PERLIN DS, COLOMBO AL. Breakthrough candidemia due to multidrug-resistant *Candida glabrata* during prophylaxis with a low dose of micafungin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(4):2438.

BLUMBERG EA, REBOLI AC. Failure of systemic empirical treatment with amphotericin B to prevent candidemia in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 1996;22:462-6.

CLANCY CJ, NGUYEN MH. Finding the “missing 50%” of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis.* 2013 May;56(9):1284-92.

CLANCY CJ, STALEY B, NGUYEN MH. *In vitro* susceptibility of breakthrough *Candida* bloodstream isolates correlates with daily and cumulative doses of fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(10):3496-3498.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2008) *Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; Approved standard – Third edition*. CLSI document M27-A3 (ISBN 1-56238-666-2). Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 U.S.A.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2012) *Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; Fourth international supplement*. CLSI document M27-S4 (ISBN 1-56238-863-0). Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087 U.S.A.

COLOMBO AL, NUCCI M, PARK BJ, NOUÉR AS, ARTHINGTON-SKAGGS B, DA MATTA DA, *et al*. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol*. 2006;44(8):2816-2823.

COLOMBO AL, GUIMARÃES T, CAMARGO LFA, RICHTMANN R, QUEIROZ-TELLES F, SALLES MJC, *et al*. Brazilian guidelines for the management of candidiasis: a joint meeting report of three medical societies - Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia, Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. *Braz J Infect Dis*. 2012;16(Suppl.1):S1-S34.

CORNELY AO, BASSETTI M, CALANDRA T, GARBINO J, KULLBERG BJ, LORTHOLARY O, *et al*. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(Suppl. 7):19-37.

CUERVO G, GARCIA-VIDAL C, NUCCI M, PUCHADES F, FERNÁNDEZ-RUIZ M, OBED M, *et al*. Breakthrough candidaemia in the era of broad-spectrum antifungal therapies. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Feb;22(2):181-8.

DE PAUW B, WALSH TJ, DONNELLY JP, STEVENS DA, EDWARDS JE, CALANDRA T, *et al*. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813-21.

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* 11(1):e0146909.

EGGIMANN P, FRANCIOLI P, BILLE J, SCHNEIDER R, WU MM, CHAPUIS G, *et al.* Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high risk surgical patients. *Crit Care Med.* 1999;27:1066-72.

FREIFELD AG, BOW EJ, SEPKOWITZ KA, BOECKH MJ, ITO JI, MULLEN CA, *et al.* Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52(4):e56-e93.

GAREY KW, REGE M, PAI MP, MINGO DE, SUDA KJ, TURPIN RS, BERADEN DT. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis.* 2006;43:25-31.

GIRMENIA C, MARTINO P, CASSONE A. Breakthrough candidemia during antifungal treatment with fluconazole in patients with hematologic malignancies. *Blood.* 1996;87:838-839.

GOMES MZR, MULANOVICH VE, JIANG Y, LEWIS RE, KONTOYIANNIS DP. Incidence Density of Invasive Fungal Infections during Primary Prophylaxis in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Patients in a Tertiary Cancer Center, 2009 to 2011. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(2):865-873.

GOMES MZR, JIANG Y, MULANOVICH VE, LEWIS RE, KONTOYIANNIS DP. Effectiveness of Primary Anti-Aspergillus Prophylaxis during Remission Induction Chemotherapy of Acute Myeloid Leukemia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(5):2775-80.

HORN DL, NEOFYTOS D, ANAISSIE EJ, FISHMAN JÁ, STEINBACH WJ, OLYAEI AJ, *et al.* Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1695-1703.

KRCMERY V, BARNES AJ. Non-*albicans Candida spp.* causing fungemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect.* 2002;50:243-60.

KRCMERY V, BABELA R. Mortality associated with breakthrough candidemia in patients with and those without cancer. *Clin Infect Dis.* 2002;35:898.

KULLBERG BJ, ARENDRUP MC. Invasive Candidiasis. *N Eng J Med.* 2015;373:1445-56.

LUNEL FMV, MEIS JFGM, VOSS A. Nosocomial fungal infections: candidemia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1999;34:213-20.

MAGILL SS, EDWARDS JR, BAMBERG W, BELDAVS ZG, DUMYATI G, KAINER MA, *et al.* Multi-state point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Eng J Med.* 2014;370:1198-208.

MCMULLAN R, METWALLY L, COYLE PV, HEDDERWICK S, MCCLOSKEY B, O'NEILL HJ, *et al.* A prospective clinical trial of a real time polymerase chain reaction assay for the diagnosis of candidemia in non neutropenic, critically ill adults. *Clin Infect Dis.* 2008;46(6):890.

MERMEL LA, ALLON M, BOUZA E, CRAVEN DE, FLYNN P, O'GRADY NP, *et al.* Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1-45.

MORA-DUARTE J, BETTS R, ROTSTEIN C, COLOMBO AL, THOMPSON-MOYA L, SMIETANA J, *et al.* Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Eng J Med.* 2002;347(25):2020-9.

MORGAN J, MELTZER MI, PLIKATYIS BD, SOFAIR NA, HUIE-WHITE S, WILCOX S, *et al.* Excess mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: a case-control study using data from population-based candidemia surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;26:540-7.

MORREL M, FRASER VJ, KOLLEF MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49:3640-5.

MYLONAKIS E, CLANCY CJ, OSTROSKY-ZEICHNER L, GAREY KW, ALANGADEN GJ, VASQUEZ JA, *et al.* T2 magnetic resonance assay for the rapid diagnosis of candidemia in whole blood: a clinical trial. *Clin Infect Dis.* 2015;60(6):892-9.

MYOKEN Y, KYO T, SUGATA T, MURAYAMA SY, MIKAMY Y. Breakthrough fungemia caused by fluconazole-resistant *Candida albicans* with decreased susceptibility to voriconazole in patients with hematologic malignancies. *Haematologica.* 2006;91:287-288.

NUCCI M, ANAISSIE E. Revisiting the source of candidemia: Skin or Gut? *Clin Infect Dis.* 2001;33:1959-67.

NUCCI M, COLOMBO AL. Risk factors for breakthrough candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002;21:209-11.

NUCCI M, QUEIROZ-TELLES F, ALVARADO-MATUTE T, TIRABOSCHI IN, CORTES J, ZURITA J, *et al.* Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. *PLoS ONE.* 2013;8(3): e59373.

NUCCI M, NOUÉR SA, ESTEVES P, GUIMARÃES T, BREDAS G, DE MIRANDA BG, *et al.* Discontinuation of empirical antifungal therapy in ICU patients using 1,3 Beta-D-glucanase. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Sep;71(9):2628-33.

PAPPAS PG, KAUFFMAN CA, ANDES DR, CLANCY CJ, MARR KA, OSTROSKY-ZEICHNER L, *et al.* Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016 Feb 15;62(4):e1-50.

PERFECT JR, HACHEM R, WINGARD JR. Update on epidemiology of and preventive strategies for invasive fungal infections in cancer patients. *Clin Infect Dis.* 2014;59 Suppl 5:S352-5.

PERLIN DS. Echinocandin resistance, susceptibility testing and prophylaxis: implications for patient management. *Drugs.* 2014;74(14):1573-1585.

PERLIN DS. Echinocandin resistance in *Candida*. *Clin Infect Dis.* 2015;61(S6):S612-7.

PFALLER MA. Nosocomial candidiasis: emerging species, reservoirs and modes of transmission. *Clin Infect Dis.* 1996;22 Suppl 2:S89-94.

PFEIFFER CD, GARCIA-EFFRON G, ZAAS AK, PERFECT JR, PERLIN DS, ALEXANDER BD. Breakthrough invasive candidiasis in patients on micafungin. *J Clin Microbiol.* 2010 Jul;48(7):2373-80.

PULCRANO G, IULA DV, VOLLARO A, TUCCI A, CERULLO M, ESPOSITO M, *et al.* Rapid and reliable MALDI-TOF mass spectrometry identification of *Candida non-albicans* isolates from bloodstream infections. *J Microbiol Methods.* 2013 Sep;94(3):262-6.

REBOLI AC, ROTSTEIN C, PAPPAS PG, CHAPMAN SW, KETT DH, KUMAR D, *et al.* Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Eng J Med.* 2007;356(24):2472-82.

SIPSAS NV, LEWIS RE, TARRAND J, HACHEM R, ROLSTON KV, RAAD II, *et al.* Candidemia in patients with hematologic malignancies in the era of new antifungal agents (2001-2007) - Stable incidence but changing epidemiology of a still frequently lethal infection. *Cancer.* 2009;115(20):4745-52.

SUNDARARAJAN V, HENDERSON T, PERRY C, MUGGIVAN A, QUAN H, GHALI WA. New ICD-10 version of the Charlson comorbidity index predicted in-hospital mortality. *Journal of Clin Epidemiol.* 2004;57:1288-1294.

UZUN O, ASCIOGLU S, ANAISSIE EJ, REX JH. Risk Factors and predictors of outcome in patients with cancer and breakthrough candidemia. *Clin Infect Dis.* 2001;32:1713-7.

VAN BURIK JH, RATANATHARATHORN V, STEPAN DE, MILLER CB, LIPTON JH, VESOLE DH, *et al.* Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1407-1416.

VINCENT JL, MORENO R, TAKALA J, WILLATTS S, DE MENDONÇA A, BRUINING H, *et al.* The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction /failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996 Jul;22(7):707-10.

WISPLINGHOFF H, BISCHOFF T, TALLENT SM, SEIFERT H, WENZEL RP, EDMOND MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* 2004;39:309-17.