

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
SERVIÇO DE MEDICINA INTERNA

**ANÁLISE DE FATORES DE RISCO, CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS E  
QUALIDADE DO TRATAMENTO DA CANDIDEMIA NO PERÍODO PANDÊMICO E  
PÓS-PANDÊMICO DE COVID-19**

DÉBORA NIENOW, GUILHERME CAMPOS FERREIRA,  
SOFIA GIUSTI ALVES, STHÉFANI SCHUTZ

**Porto Alegre, janeiro de 2023**

Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Serviço de Medicina Interna

**ANÁLISE DE FATORES DE RISCO, CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS E  
QUALIDADE DO TRATAMENTO DA CANDIDEMIA NO PERÍODO PANDÊMICO E  
PÓS-PANDÊMICO DE COVID-19**

Trabalho de conclusão de curso da  
Residência Médica em Medicina Interna do  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Autores:** Débora Nienow, Guilherme Campos Ferreira,  
Sofia Giusti Alves, Sthéfani Schutz

**Colaboradores:** José Miguel Dora,  
Valério Rodrigues Aquino, Dariane Pereira

**Orientadora:** Mariana Rangel Ribeiro Falcetta

**Porto Alegre, janeiro de 2023**

CIP - Catalogação na Publicação

Nienow, Debora  
ANÁLISE DE FATORES DE RISCO, CARACTERÍSTICAS  
MICROBIOLÓGICAS E QUALIDADE DO TRATAMENTO DA  
CANDIDEMIA NO PERÍODO PANDÊMICO E PÓS-PANDÊMICO DE  
COVID-19 / Debora Nienow. -- 2023.  
57 f.  
Orientadora: Mariana Rangel Ribeiro Falcetta.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de  
Clínicas de Porto Alegre, Residência medica Medicina  
Interna, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Candidemia. 2. Farmacorresistência Fúngica. 3.  
Adesão terapêutica. 4. Mortalidade. I. Falcetta,  
Mariana Rangel Ribeiro, orient. II. Título.

Débora Nienow, Guilherme Campos Ferreira,  
Sofia Giusti Alves, Sthéfani Schutz

**ANÁLISE DE FATORES DE RISCO, CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS E  
QUALIDADE DO TRATAMENTO DA CANDIDEMIA NO PERÍODO PANDÊMICO E  
PÓS-PANDÊMICO DE COVID-19**

Este Trabalho de Conclusão de Residência Médica foi julgado adequado para  
obtenção do título de médico especialista e aprovado em sua forma final.

Porto Alegre, 15 de fevereiro de 2023

**Banca examinadora**

**Dr.(a) Mariana Rangel Ribeiro Falcetta**  
**Orientador(a)**

**Prof.(a) Simone Magagnin Wajner**  
**UFRGS / HCPA**

**Prof.(a) Renato Gorga Bandeira de Mello**  
**UFRGS / HCPA**

**Porto Alegre, 2023**

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A pandemia global de COVID-19 trouxe um aumento do número de internações hospitalares, principalmente em cenário de terapia intensiva, promovendo o aumento de resistência antimicrobiana principalmente relacionada à assistência à saúde. Os pacientes com maior risco de desenvolver infecção fúngica de corrente sanguínea por *Candida*, designada como candidemia, são aqueles que recebem cuidados intensivos. Essa infecção está relacionada a altas taxas de mortalidade e exige adequado diagnóstico e tratamento. São poucos ainda os estudos que realizaram análise dos dados de candidemia do período pós pandemia, principalmente no que diz respeito à avaliação das espécies de *Candida* isoladas e do perfil de sensibilidade. **OBJETIVO:** avaliar e comparar as características clínicas, epidemiológicas e os desfechos dos pacientes com candidemia, bem como as características microbiológicas do fungo, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), no período durante e após a pandemia. Além disso, avaliar a qualidade do diagnóstico e tratamento de candidemia nessa instituição, por meio da aplicação do escore EQUAL, que avalia a conformidade das medidas em relação às diretrizes. **MÉTODOS:** Estudo retrospectivo, baseado na revisão de prontuários eletrônicos dos pacientes internados no HCPA, no período de janeiro de 2021 a dezembro de 2022. **RESULTADOS:** Houve 144 casos de candidemia em 2021 e 2022. Não houve diferença estatística no tempo de internação hospitalar entre os anos avaliados (média de 30 dias;  $P = 0,927$ ); nem entre as taxas de mortalidade intra-hospitalar (58,9% em 2021 vs. 47,89% em 2022;  $P = 0,247$ ). Houve mais casos de SRAG por COVID entre os pacientes com candidemia em 2021 ( $P < 0,001$ ), além disso, a proporção de casos com ventilação mecânica por  $\geq 48$  horas no período que antecedeu o diagnóstico de candidemia foi superior em 2021 em relação a 2022 (66,67% vs. 44,45% respectivamente;  $P = 0,03$ ). Houve prevalência significativamente maior de neutropenia, neoplasia e doença hematológica entre os pacientes que foram a óbito, enquanto que entre os pacientes sobreviventes houve uma proporção significativamente maior de doença renal crônica em terapia dialítica previamente à internação (53,75% vs. 12,5%;  $P < 0,001$ ). Dentre os fatores de risco na internação, a variável que se mostrou associada com maior mortalidade foi lesão renal aguda com necessidade de terapia de substituição renal (76,47% vs. 56,94%;  $P = 0,002$ ). Em relação às características microbiológicas, não houve diferença na distribuição das espécies entre os anos ( $P = 0,065$ ). No entanto, verificamos aumento significativo da proporção de espécies não albicans em 2022 em relação a 2021 (78,87% vs. 60,53% respectivamente;  $P = 0,016$ ). A proporção de isolados sensíveis ao fluconazol foi de 82,19% na amostra. No nosso estudo, o escore EQUAL não teve boa acurácia para predição de mortalidade em 30 dias. **CONCLUSÃO:** Não foi observada diferença no número de casos e na mortalidade de pacientes por candidemia no período pandêmico e pós pandêmico da COVID-19. O conhecimento das características microbiológicas da *Candida* torna-se relevante pois poderá nortear uma adequação e otimização dos cuidados oferecidos aos pacientes em nossa instituição.

### **PALAVRAS-CHAVE**

Candidemia; Farmacorresistência Fúngica; Adesão terapêutica; Mortalidade

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>7</b>
<b>1.1 Revisão Bibliográfica</b>	<b>7</b>
1.1.1 Características microbiológicas do gênero <i>Candida</i>	7
1.1.2 Interação com o sistema imune do hospedeiro	8
1.1.3 Manifestações clínicas das infecções por <i>Candida</i>	9
1.1.4 Incidência e prevalência	10
1.1.5 Métodos para o diagnóstico de candidemia	10
1.1.6 A emergência de resistência aos antifúngicos	11
1.1.7 Princípios gerais do tratamento de candidemia	12
1.1.8 Escore EQUAL	13
1.1.9 Fatores prognósticos na candidemia	15
1.1.10 Panorama da candidemia na pandemia pelo vírus SARS-CoV-2	16
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>19</b>
<b>3. JUSTIFICATIVA</b>	<b>20</b>
<b>4. HIPOTESE</b>	<b>21</b>
<b>5. MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>22</b>
5.1 Delineamento e população	22
5.2 Aspectos éticos	22
5.3 Coleta de dados	22
5.4 Análise estatística	26
5.5 Orçamento	26
<b>6. RESULTADOS</b>	<b>27</b>
6.1 Características dos episódios de candidemia em 2021 e 2022	27
6.2 Análise dos fatores relacionados ao desenvolvimento de candidemia nosocomial	32
6.3 Características microbiológicas	33
6.4 Abordagem terapêutica dos episódios de candidemia	35
6.5 Análise do EQUAL score	37
<b>7. DISCUSSÃO</b>	<b>39</b>
<b>8. CONCLUSÃO</b>	<b>48</b>
<b>9. PERSPECTIVAS FUTURAS</b>	<b>49</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>50</b>

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 1.1.1 Características microbiológicas do gênero *Candida*

A *Candida* é um gênero do reino dos fungos que abrange mais de 200 espécies (1). Além de ser encontrado em diversos locais da natureza, como plantas, solo, água e até mesmo partículas transportadas pelo ar (2), habita a pele, a orofaringe, a flora vaginal e o trato gastrointestinal dos seres humanos saudáveis na forma de fungo comensal (3,4). Em situações de redução da atuação do sistema imune do hospedeiro, no entanto, a *Candida* atua como patógeno oportunista e pode causar doença invasiva grave (5).

Cerca de 30 espécies de *Candida* comprovadamente provocam infecção em seres humanos (1). A *C. albicans* é considerada a espécie mais comum em nosso meio; nas últimas décadas, porém, foi observado um aumento da incidência de infecções por espécies não-*albicans* (6–9), as quais representam dois terços dos casos (3).

A morfologia, os fatores de virulência e o perfil de resistência diferem entre as diversas espécies de *Candida*. A *C. glabrata* tem a peculiaridade de ser monomórfica, crescendo somente na forma de levedura (10); inicialmente vista como relativamente menos patogênica, essa espécie passou a causar infecções invasivas com maior frequência devido ao uso indiscriminado de antibióticos de amplo espectro. É mais frequente em adultos quando comparado com recém-nascidos e crianças e o aumento de sua incidência preocupa pelo fato de ter maior mortalidade quando comparada com as outras espécies não-*albicans* (10,11). A *C. parapsilosis* é mais comumente isolada em recém-nascidos, transplantados e pacientes submetidos à nutrição parenteral total. Apresenta maior capacidade de colonização e subsequente infecção de dispositivos intravasculares e materiais protéticos (12). Engloba no complexo *Candida parapsilosis* as sub espécies *Candida orthopsilosis* e *Candida metapsilosis*. A *C. dubliniensis*, por sua vez, está frequentemente associada à Síndrome de Imunodeficiência Adquirida pelo vírus HIV (13). Considerada virulenta, a *C. tropicalis* tem como principais fatores de risco a neutropenia e a presença de malignidade e parece apresentar um maior potencial de disseminação em pacientes neutropênicos quando comparado com outras espécies não-*albicans* (14). A *C. krusei* está associada à elevada mortalidade e maior risco de resistência aos antifúngicos (3,7,15). A *C. auris*

também tem grande potencial de causar infecções multirresistentes e tornou-se particularmente preocupante devido à ocorrência de surtos nosocomiais em diversos países (16).

### **1.1.2 Interação com o sistema imune do hospedeiro**

A interação da *Candida* com o sistema imune é complexa e depende de fatores relacionados ao hospedeiro e à espécie invasora (4). Diferentemente de outros gêneros de fungos, as infecções por *Candida* geralmente se originam da microbiota endógena (17), cuja composição tem grande variação inter e intra-indivíduo (18). Vários obstáculos devem ser ultrapassados para permitir a invasão tecidual e a ocorrência de infecção invasiva, tais como a barreira do tecido epitelial, as variações de pH, a produção de muco e a ação do sistema imune (19,20). No entanto, algumas situações tornam possível a sua translocação, como a ruptura da barreira epitelial por queimaduras e por realização de procedimentos invasivos, a imunossupressão, a presença de cateteres e outros dispositivos implantáveis, a hospitalização prolongada, a hiperglicemia e o uso de glicocorticóides e antibióticos de amplo espectro (21–23).

Os fungos desenvolveram uma série de mecanismos de adaptação para sobreviver às condições inóspitas do hospedeiro (19). A patogenicidade das espécies de *Candida* é mediada por vários fatores de virulência, incluindo a aderência e a formação de biofilme no tecido hospedeiro, os dispositivos médicos, a capacidade de invadirem defesas do hospedeiro e a produção de substâncias que danificam os tecidos, como enzimas hidrolíticas (proteases, fosfolipases e hemolisinas) (10,11).

A formação de biofilme constitui, possivelmente, o mecanismo mais importante de virulência. Pode ocorrer em diversas infecções bacterianas e fúngicas e é mais característica da *C. albicans* (24). Não só atua como foco de persistência e dificulta a erradicação da infecção, como também leva ao surgimento de resistência aos antifúngicos (25,26); desse modo, na maioria das vezes, está indicada a remoção de dispositivos implicados na manutenção do biofilme (26). A manutenção do biofilme provoca uma série de alterações na resposta imune, como mudanças na expressão de citocinas pró- e anti-inflamatórias e disfunção na ação neutrocitária (27). Além disso, ao longo do tempo, as células de *Candida* contidas no biofilme podem desenvolver maior capacidade de filamentação, adesão e produção de biofilme (28). Ao final do processo de formação do biofilme, a *Candida* deixa o local na forma de



levedura e se dissemina para a corrente sanguínea e outros locais do organismo, onde pode iniciar novos focos de infecção (28).

### **1.1.3 Manifestações clínicas das infecções por Candida**

As espécies do gênero *Candida* provocam uma ampla gama de sintomas a depender do status imunológico do hospedeiro, desde infecções localizadas até infecções com repercussão sistêmica. A vulvovaginite é uma das manifestações mais comuns da infecção por *Candida* e geralmente ocorre em contexto de níveis de estrogênio aumentados e/ou supressão da flora vaginal normal (3). Algumas espécies do gênero também podem provocar infecções cutâneas, dentre elas intertrigo e foliculite (3). A candidíase orofaríngea, também chamada de monilíase, juntamente com o acometimento esofágico é uma das manifestações mais precoces da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida secundária à infecção pelo vírus HIV (3,29). O uso de corticosteróides e inibidores de bomba de prótons são outros fatores de risco para o seu desenvolvimento (30,31). Infecções do sistema nervoso central por *Candida* são relativamente raras e geralmente acometem portadores de dispositivos de drenagem ventricular (3). A candidúria é um achado frequente em pacientes portadores de sonda vesical e geralmente representa colonização. A infecção do trato urinário propriamente dita, por sua vez, é menos frequente, ocorre por disseminação retrógrada ou hematogênica da *Candida* e pode cursar com abscessos no parênquima renal (3,32,33). A pneumonia por *Candida* se trata de um evento raro quase sempre limitado a indivíduos imunossuprimidos com infecção por disseminação hematogênica (34); embora o isolamento de *Candida* no escarro ou no aspirado traqueal de pacientes intubados ou traqueostomizados geralmente represente colonização, deve alertar para a presença de candidíase invasiva (35). A endocardite infecciosa por *Candida* apresenta potencial de complicações graves como disfunção valvar, insuficiência cardíaca congestiva, abscessos valvares, embolização séptica e eventos cerebrovasculares (36). O acometimento ocular na forma de coriorretinite ou endoftalmite é altamente sugestivo de candidíase invasiva (37).

O risco de desenvolver infecção de corrente sanguínea por *Candida* aumenta substancialmente em pacientes com internação hospitalar prolongada (37); dentre os principais fatores de risco relacionados à hospitalização, podemos citar: presença de cateter venoso central, ventilação mecânica, uso de sonda vesical de demora, instituição de nutrição parenteral total, diálise, antibioticoterapia prolongada, uso de

corticosteróides, realização de cirurgias abdominais de grande porte e ocorrência de pancreatite necrotizante (3,38,39).

#### **1.1.4 Incidência e prevalência**

A candidemia pode ser considerada a manifestação mais letal da infecção por *Candida* e tem incidência estimada em 7 casos a cada 100.000 pessoas em estudo do Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (40). Sua ocorrência está fortemente associada à imunossupressão: estão sob maior risco pacientes neutropênicos, transplantados, soropositivos para o vírus HIV, portadores de tumores sólidos e doenças hematológicas, por exemplo (41–43). Nas últimas décadas, foi evidenciado um aumento significativo da incidência de candidemia em pacientes críticos - estima-se que cerca de 3-28 pacientes a cada 1000 admissões em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) desenvolvem candidemia (44).

No Brasil, há uma grande variação entre a incidência de candidemia: alguns estudos demonstram taxa de incidência cumulativa que chega a 42,59 casos de candidemia por 1.000 admissões hospitalares em UTI (45), enquanto outros estudos encontraram incidências menores, em torno de 0,8 a cada 1.000 admissões hospitalares (46). Uma das possíveis razões para isso é que as micoses sistêmicas não integram a lista de doenças de notificação compulsória no Brasil e também não são objeto de vigilância epidemiológica de rotina, não havendo, portanto, dados epidemiológicos em nível nacional (47).

#### **1.1.5 Métodos para o diagnóstico de candidemia**

As definições de candidíase invasiva são variáveis na literatura. Recentemente, foi publicado um consenso que atualizou os critérios para confirmação do seu diagnóstico (48): 1) visualização microscópica, evidência histopatológica ou citopatológica de hifas ou pseudo-hifas de *Candida* obtida através de biópsia ou aspiração com agulha em sítios normalmente estéreis; 2) Cultura positiva em uma amostra obtida de sítio estéril na presença de evidências clínicas ou radiológicas consistentes com infecção; 3) Detecção de *Candida* através de reação em cadeia da polimerase e sequenciamento do DNA após a identificação de hifas em tecido fixado em parafina; 4) hemocultura positiva para *Candida*.

A hemocultura é considerada o exame padrão-ouro e deve ser coletada sempre que houver suspeita de candidíase invasiva (3). Ocasionalmente, o diagnóstico é

realizado após a coleta de hemocultura por outros motivos; nestas situações, o crescimento de *Candida* nunca deve ser considerado um contaminante. Uma desvantagem notável da hemocultura é a sua baixa sensibilidade e o tempo de resposta lento - estudos realizados em autópsia mostraram que apenas 50% dos pacientes com evidências de candidíase disseminada na autópsia apresentaram hemocultura positivas ou tiveram o resultado muito tardiamente (49,50). Novos exames vêm sendo estudados para utilização de forma complementar à hemocultura, como os ensaios de imunoglobulina G, $\beta$ -D-glucana (BDG) e a reação em cadeia da polimerase (PCR) de manana/anti-manana (51). Não só apresentam sensibilidade e especificidade promissoras, mas também poderiam auxiliar no diagnóstico precoce de candidemia (52).

#### **1.1.6 A emergência de resistência aos antifúngicos**

Conhecer a epidemiologia das infecções por *Candida* é imprescindível e tem implicações no manejo terapêutico, considerando que a suscetibilidade aos antifúngicos é variável entre as diferentes espécies. Em um estudo de vigilância do CDC (*Center for Disease Control and Prevention*) (40), as espécies de *Candida* mais isoladas foram a *C. albicans* (38%), a *C. glabrata* (30%), a *C. parapsilosis* (14%) e a *C. tropicalis* (7%). Enquanto a *C. albicans* apresenta uma taxa pequena de resistência ao fluconazol (53–55), a *C. krusei* apresenta resistência intrínseca a este antifúngico (56). A *C. tropicalis* e a *C. parapsilosis* apresentavam taxa de resistência ao fluconazol considerada baixa, porém foi evidenciado aumento no número de isolados resistentes ao fluconazol nos últimos anos (57,58). A *C. glabrata* teve aumento das taxas de resistência ao fluconazol e também às equinocandinas ao longo do tempo (56). A *C. auris*, por sua vez, está associada a resistência a múltiplos antifúngicos (16).

Os fatores de risco associados à resistência aos antifúngicos foram abordados em alguns estudos. Sabe-se que a resistência da *C. albicans* ao fluconazol tem como fatores contribuintes a exposição prévia ao fluconazol, a neutropenia e a doença renal crônica (59). A resistência a equinocandinas está associada a variáveis como a nutrição parental total, a história prévia de candidemia e a presença de isolados resistentes ao fluconazol (60). Além disso, a ventilação mecânica e a exposição prévia a equinocandinas estão associados a resistência a antifúngicos em geral (61). Os achados acima reforçam 2 pontos importantes: 1) A resistência aos antifúngicos é especialmente maior em pacientes críticos (56), o que deve ser levado em conta na

escolha do antifúngico; 2) A pressão seletiva exercida pela exposição prévia a antifúngicos aumenta as taxas de resistência (62) e poderia ser evitada pelo combate ao uso indiscriminado de antifúngicos.

### **1.1.7 Princípios gerais do tratamento de candidemia**

O tratamento de candidemia geralmente consiste em terapia antifúngica, controle direcionado da fonte e avaliação da necessidade de remoção de cateter intravascular, quando presente (63). A remoção está sempre indicada em caso de infecção de corrente sanguínea associada a cateter e pode ser considerada em pacientes com infecção de corrente sanguínea por outros focos, como pacientes neutropênicos (35). Além disso, o menor tempo para retirada do cateter e para abordagem de foco está associado a melhores desfechos (64–66).

Alguns dos antifúngicos com ação contra a *Candida* são as equinocandinas, a classe dos azóis, a anfotericina B e a flucitosina (35). A monoterapia é geralmente utilizada por ter se mostrado igualmente eficaz quando comparada com a terapia combinada (67). Historicamente, o fluconazol foi o antifúngico mais utilizado no tratamento de infecções por *Candida* (68,69). Devido ao aumento no número de casos resistentes ao fluconazol nos últimos anos (70,71), no entanto, as equinocandinas se tornaram a primeira escolha para o tratamento de candidíase invasiva em pacientes graves e em neutropênicos (35,71–73). Após a estabilização do quadro clínico, a comprovação de sensibilidade a azóis e a negatificação da hemocultura, a substituição da equinocandina por fluconazol é encorajada (35,74–76) e está associada a maior custo-efetividade (77). Em pacientes com candidemia sem complicações metastáticas como endoftalmite ou endocardite, a maioria das diretrizes preconizam um mínimo de 2 semanas de tratamento após a negatificação das hemoculturas (35). Antes da descontinuação da terapia antifúngica, deve-se constatar a resolução dos sintomas atribuíveis à candidemia e a resolução da neutropenia, se for o caso (35). Pacientes com focos metastáticos de infecção geralmente requerem tratamento por um período maior (35).

A terapia empírica para candidemia persiste um tema controverso. Por um lado, sabe-se que a instituição precoce de antifúngicos está associada a melhores desfechos (78,79) e que o tempo prolongado para isolamento de *Candida* em hemocultura pode atrasar o diagnóstico (73,80), o que torna frequente o início de terapia com base em suspeita clínica enquanto se aguarda o resultado da

hemocultura. Por outro lado, muitos destes pacientes não confirmam o diagnóstico de candidemia; deste modo, o tratamento empírico inadvertido pode resultar em utilização excessiva de antifúngicos, aumentando o risco de efeitos adversos e de indução de resistência. Na tentativa de solucionar este problema, foram criadas ferramentas para identificar pacientes com maior probabilidade de apresentar candidemia, como o Candida score (81), o índice de colonização (82,83) e até mesmo técnicas de *machine learning* (84).

O combate à resistência aos antifúngicos deve ser sempre levado em conta para o manejo adequado da candidemia. O *stewardship* (manejo do uso) de antibióticos consiste em uma série de estratégias com eficácia comprovada na prevenção de resistência (52,85,86); algumas destas estratégias são a instituição de terapia antifúngica guiada por cultura, a utilização da dose preconizada, o descalonamento da terapia sempre que possível, a coleta de hemoculturas para monitoramento do tratamento, a estipulação de tempo de tratamento adequado e a descontinuação precoce de antifúngicos nos pacientes em que o diagnóstico de candidemia foi descartado (85–87).

#### **1.1.8 EQUAL score**

O manejo de candidemia ainda é bastante heterogêneo na prática clínica. Para tentar padronizar a abordagem, a Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infecciosas (ESCMID) e a Sociedade de Doenças Infecciosas da América (IDSA) uniformizaram os algoritmos no diagnóstico e tratamento da candidemia (48,63). A extensão em que os médicos aderem às diretrizes atuais e se os resultados clínicos estão associados à adesão às diretrizes permanecem sendo ainda motivo de estudos. O score ECMM *Quality of Clinical Candidaemia Management* (EQUAL) foi criado pela Confederação Europeia de Micologia Médica (ECMM) a partir de *bundles of care* preconizados pelas diretrizes e é a primeira ferramenta para pesar indicadores de qualidade de diagnóstico, tratamento e acompanhamento da candidemia (68). Embora poucos estudos tenham avaliado a sua performance, já se mostrou capaz de prever mortalidade intra-hospitalar (87).

Este score foi desenvolvido com o objetivo de tornar o seguimento das diretrizes fornecidas por sociedades científicas mais acessíveis. Identificou-se que nem sempre as recomendações das diretrizes são seguidas na rotina clínica diária. Dentre as razões se pode destacar: a falta de familiaridade ou viabilidade de adesão

e a complexidade das diretrizes atuais, que fornecem recomendações específicas detalhadas, mas sem fornecer uma visão geral simplificada das principais recomendações que podem ser vistas rapidamente (88).

O escore foi dividido em 3 grandes grupos de avaliação: diagnóstico, tratamento e follow-up. Na avaliação diagnóstica, é recomendado colher pelo menos dois pares de hemoculturas para diagnóstico de candidemia, identificar a espécie e realizar teste de sensibilidade (89). Além disso, o diagnóstico clínico inclui ecocardiografia e oftalmoscopia à procura de complicações relacionadas com a infecção. O envolvimento ocular complicando a candidemia é um evento raro e na maioria das vezes, assintomático; a realização regular da oftalmoscopia tem sido questionada recentemente pela sua baixa incidência, mas atualmente segue sendo recomendada para todos os pacientes com candidemia (90). Pode-se suspeitar de endocardite quando as hemoculturas de acompanhamento persistem positivas, em caso de febre persistente apesar de tratamento adequado, ou quando o paciente apresenta novos sintomas cardíacos, como sopro cardíaco, sinais de insuficiência cardíaca ou embolias durante candidemia (36,91).

Na avaliação relacionada ao tratamento, ambas as diretrizes ESCMID e IDSA sugerem uma equinocandina como terapia de primeira linha (recomendação forte; evidência de alta qualidade) (63,63). As equinocandinas são ativas contra um amplo espectro de *Candida* spp., são também ativas contra biofilmes e geralmente são drogas seguras (92). No entanto, o EQUAL escore destaca que a epidemiologia local deve sempre ser considerada (66) e que o descalonamento da terapia para fluconazol deve ser realizado se a *Candida* é sensível a um azol. Em pacientes que não estão gravemente doentes, não tiveram exposição prévia a azóis ou equinocandinas e não tem qualquer dispositivo interno com possibilidade de formação de biofilme, o fluconazol pode ser considerado alternativamente como tratamento de primeira linha; porém, a IDSA considera que esta recomendação apresenta evidência de baixa qualidade (63).

Em relação ao tempo de tratamento, o EQUAL escore preconiza que, com base nos resultados de múltiplos ensaios clínicos, a candidemia (sem complicações metastáticas) deve ser tratada com agentes antifúngicos sistêmicos por 14 dias a partir da primeira cultura negativa (67,86,93,94). Em caso de focos metastáticos, o tratamento deve ser adaptado, dependendo do órgão envolvido. Concluindo o capítulo referente ao tratamento, seguindo a orientação da IDSA, os cateteres venosos

centrais (CVC) devem ser removidos o mais precocemente possível sempre que o CVC for a fonte presumida de infecção e a remoção for segura e factível (63,65).

Na última etapa de avaliação do EQUAL score, referente ao follow-up, o objetivo do tratamento em pacientes com candidemia é eliminar a infecção e prevenir o envolvimento de órgãos profundos. De acordo com o ESCMID e as diretrizes da IDSA, pelo menos uma hemocultura por dia deve ser obtida até que os resultados da cultura se tornem negativos (recomendação moderada, evidência de baixa qualidade) (63,89,95).

Na figura 1 pode-se ver como o escore é apresentado, bem como a pontuação referente a cada etapa. A pontuação máxima é de 22 pontos em pacientes que apresentam cateter venoso central e 19 pontos naqueles que não apresentam. Quanto maior a pontuação resultante, mais itens foram cumpridos.

Figura 1 - EQUAL Candida Score (66) e pontuação atribuída a cada item

EQUAL Candida Score 2018 <sup>1,2</sup>		
Diagnosis	Initial blood culture (40mL) <sup>3,4</sup>	3
	Species identification <sup>3,4</sup>	3
	Susceptibility testing <sup>3,4</sup>	2
	Echocardiography <sup>3,5</sup>	1
	Ophthalmoscopy <sup>5,6</sup>	1
Treatment	Echinocandin treatment <sup>3,5</sup>	3
	Step down to fluconazole depending on susceptibility result <sup>3,5</sup>	2
	Treatment for 14 days after first negative follow-up culture <sup>3,5</sup>	2
	CVC carriers*: CVC removal <sup>3,5,7</sup> ≤ 24 hours from diagnosis: 3 > 24 < 72 h hours from diagnosis: 2	3 2
* CVC carriers receive extra points, total score thus differs in Non-CVC vs. CVC carriers		
Follow-Up	Follow-up blood culture (at least one per day until negative) <sup>3,5</sup>	3

Fonte: ECMM, 2018.

### 1.1.9 Fatores prognósticos na candidemia

Apesar da evolução das estratégias de diagnóstico e tratamento de candidemia ao longo das décadas, sua mortalidade permanece elevada, podendo chegar a mais

de 50% (96). Além disso, a candidemia está associada a aumento dos custos hospitalares e do tempo de internação (97).

Diversos fatores de pior prognóstico já foram identificados na literatura, entre eles a pontuação elevada no escore APACHE II, a dosagem inadequada de fluconazol, a infecção por cepa de *C. glabrata* resistente à equinocandina, por *C. parapsilosis* ou por *C. tropicalis*, a ausência de retirada do cateter venoso central, a idade avançada e o uso de terapia imunossupressora (86,98). No ambiente de terapia intensiva, as variáveis diabetes mellitus, imunossupressão e ventilação mecânica estão associadas a maior mortalidade (99). Em pacientes internados em enfermaria, por sua vez, o uso de glicocorticóides no momento da positivação da hemocultura tem correlação com maior mortalidade (98). Curiosamente, foi observada uma distinção entre os fatores de risco para mortalidade precoce e tardia (7 e 30 dias, respectivamente) (100): a mortalidade precoce é de 13% e está muito associada ao atraso no início tratamento; a mortalidade tardia, por sua vez, está em torno de 30% e tem maior relação com a condição basal do hospedeiro (6).

Como citado anteriormente, a qualidade do tratamento de candidemia tem grande impacto prognóstico. Uma revisão de ensaios clínicos randomizados sobre candidíase mostrou que a remoção de cateter venoso central e o tratamento com equinocandina estavam associados a menor mortalidade (86). Em um estudo retrospectivo incluindo 465 pacientes de 2006 a 2018 (65), a troca de todos os cateteres intravasculares foi o único preditor independente de mortalidade relacionado ao tratamento.

O escore EQUAL também apresenta valor prognóstico: Huang et al. (101) demonstrou que um ponto de corte <10 pontos estava associado a maior mortalidade em 30 dias, enquanto Leepattarakit et al. (102) evidenciou capacidade de predição independente de mortalidade em 30 dias. Por fim, estudo conduzido por Zakhem et al. mostrou que um escore EQUAL elevado estava associado a menor mortalidade em pacientes portadores de cateter venoso central, porém não foi preditor de mortalidade no subgrupo de pacientes sem cateter venoso central (87).

#### **1.1.10 Panorama da candidemia durante a pandemia pelo vírus SARS-CoV-2**

A pandemia de COVID-19 resultou em uma crise de saúde pública sem precedentes a nível mundial. Foi encontrada uma associação significativa entre a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) pelo COVID-19 e a ocorrência de



diversas infecções fúngicas, como aspergilose, pneumocistose, mucormicose e candidíase invasiva (103). Em comparação com pacientes não infectados por COVID-19, aqueles com candidemia associada ao COVID-19 apresentaram maior mortalidade além de desenvolvimento mais precoce de candidemia, cerca de 2 semanas antes do outro subgrupo (104). Considerando que tanto a SRAG pelo COVID-19 quanto a candidemia apresentam elevada morbimortalidade, a taxa de mortalidade dos pacientes acometidos por ambas as condições varia entre 56,1% e 74,8% (105).

Diversos motivos podem justificar a predisposição a candidemia em pacientes com formas graves de COVID-19. Uma das principais razões é o fato de que esses pacientes frequentemente demandam internação prolongada em UTI, o que aumenta a exposição a diversos fatores de risco para o desenvolvimento de infecções fúngicas invasivas (77). Apesar das taxas de coinfeção e superinfecção bacteriana serem menores do que o que se acreditava no início da pandemia (106), a utilização inadvertida de antibióticos de amplo espectro ainda é bastante comum e consiste em um fator de risco conhecido (107,108). Outros fatores de risco para candidemia foram descritos na literatura, como a administração de corticóides e imunomoduladores em altas doses, a necessidade de terapia de substituição renal e a presença de dispositivos invasivos como cateter venoso central, traqueostomia, sonda vesical e sonda nasoenteral (104). Curiosamente, alguns fatores de risco clássicos de candidemia eram menos frequentes nos pacientes infectados pelo COVID-19, como cirurgia de grande porte, neoplasia e hepatopatia (108).

Em um estudo da Turquia incluindo 148 pacientes admitidos na UTI devido a infecção por COVID-19 (107), 19% dos pacientes desenvolveram candidemia, resultando em uma taxa de incidência de 14/1000 pacientes-dia. Além disso, foi observado aumento crescente da incidência de candidemia à medida em que a permanência na UTI se prolongava. Nesse trabalho, as seguintes variáveis foram preditoras independentes de risco para desenvolver candidemia: uso de carbapenêmicos, bacteremia precedendo a candidemia e presença de cateter venoso central. Em estudo populacional de vigilância de candidemia conduzido a partir de dados do CDC (108), 25% dos 251 pacientes incluídos apresentavam infecção pelo COVID-19; neste subgrupo, a ocorrência de candidemia foi atribuível em grande parte à permanência em ventilação mecânica, à terapia com corticóides e imunomoduladores e à necessidade de hemodiálise.

As repercussões da pandemia no âmbito das infecções por *Candida* também abrangeram pacientes não infectados pelo COVID-19. Em diversas partes do mundo, foram relatadas alterações na epidemiologia e nas taxas de resistência aos antifúngicos. Estudo retrospectivo conduzido na Grécia em pacientes internados na UTI (109) encontrou incidência de candidemia significativamente maior no período de 2020 a 2021 quando comparado aos períodos de 2005 - 2008 e 2012 - 2015 (10,2% versus 3,2% e 4,2%, respectivamente) e tempo de internação em UTI mais prolongado. Nesse período também houve aumento na proporção de espécies não *albicans*, especialmente a *C. Parapsilosis*, e elevação considerável na taxa de resistência ao fluconazol (48,4% versus 31% e 37,7%). Trabalho realizado em instituição brasileira (110) comparou a incidência de candidemia antes e após o início da pandemia e mostrou taxas significativamente maiores no período pós-pandemia (1,54 versus 7,44 casos a cada 1.000 admissões, respectivamente); nesse intervalo de tempo, a incidência de candidemia foi de 2,68 casos a cada 1.000 admissões em pacientes com COVID-19 e de 4,76 casos a cada 1.000 admissões em pacientes sem COVID-19.

Tendo em vista as evidências expostas acima, reiteramos a elevada letalidade relacionada à candidemia e a necessidade de conhecer os fatores preditores de desenvolvimento de candidemia no contexto de infecção por COVID-19. No presente momento, deve-se manter alto grau de suspeição para a possibilidade de infecções fúngicas invasivas, especialmente em ambiente de UTI.

## 2. OBJETIVOS

### **Objetivos primários:**

Avaliar as características clínico-epidemiológicas dos pacientes com candidemia hospitalizados no HCPA nos anos de 2021 (pandemia do COVID-19) e 2022 (arrefecimento da pandemia) e avaliar se a candidemia, quando associada à Síndrome Respiratória Aguda Grave pelo COVID-19 teve relação com piores desfechos em relação à candidemia em pacientes não infectados pelo COVID-19.

Avaliar espécies de *Candida* mais comumente isoladas na instituição e taxas de resistência, perfil de pacientes acometidos, complicações relacionadas à candidemia e mortalidade.

### **Objetivos secundários:**

Avaliar a adequação ao protocolo EQUAL de candidemia em nossa instituição.

Identificar os preditores de resistência antifúngica e de mortalidade relacionados à infecção invasiva por *Candida*.

### 3. JUSTIFICATIVA

Embora a pandemia tenha sido associada à maior incidência de resistência antimicrobiana em diversos locais do mundo, há poucos estudos sobre este assunto em nosso meio. Deste modo, consideramos necessário conhecer as características microbiológicas das espécies de *Candida* em nossa instituição após o surgimento da pandemia. A constatação de mudanças no perfil microbiológico auxiliará na definição dos antifúngicos mais adequados para utilização empírica enquanto se aguarda o resultado das culturas.

A avaliação da qualidade do tratamento de candidemia em nossa instituição poderá auxiliar na atualização dos protocolos institucionais e na promoção de outras medidas para otimização terapêutica. Tendo em vista que a aderência às recomendações das diretrizes está associada a melhores desfechos, o escore EQUAL tem grande potencial para aplicação na prática clínica. Até o momento, porém, não foram publicados estudos sobre o escore EQUAL em hospitais brasileiros.

#### 4. HIPÓTESES

1. A Síndrome Respiratória Aguda Grave pelo COVID-19 está associada a maior risco de desfechos desfavoráveis; estes pacientes apresentam predisposição ao desenvolvimento de candidemia devido à elevada frequência de condições imunossupressoras de base, à administração de corticoterapia durante a internação e à necessidade de tempo prolongado de ventilação mecânica e de internação.
2. Na comparação dos períodos de pandemia e pós-pandemia, não houve alterações na epidemiologia das candidemias, como variação da incidência de infecções por espécies de *Candida* não-*albicans* e nas taxas de resistência ao fluconazol.
3. O manejo realizado em nossa instituição não está totalmente de acordo com as recomendações das diretrizes; itens como o monitoramento através de hemoculturas seriadas, o descalonamento guiado por cultura e a realização de fundoscopia estão subótimos em relação ao recomendado. Ademais, acreditamos que uma pontuação elevada no escore EQUAL terá correlação com maior sobrevida intra-hospitalar.

## 5. MATERIAIS E MÉTODOS

### 5.1 Delineamento e população

Estudo de coorte retrospectiva unicêntrica realizada no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), um hospital terciário universitário de alta complexidade.

Neste estudo, incluímos pacientes  $\geq 18$  anos com pelo menos 1 hemocultura positiva para *Candida* durante hospitalização no HCPA no período de janeiro de 2021 a dezembro de 2022. Em pacientes com mais de 1 episódio de candidemia foram excluídas as recidivas, sendo considerados apenas os novos episódios de candidemia caracterizados por isolamento de espécie diferente de *Candida* ou novo foco causador da infecção. Foram também excluídos pacientes transferidos para outra instituição antes do término do tratamento de candidemia.

### 5.2 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do HCPA (nº de registro: 2022-0115). Todos os autores do estudo confirmam a aderência aos protocolos éticos preconizados pela instituição.

### 5.3 Coleta de dados

Para identificação de pacientes candidatos à inclusão no estudo, foi criada uma *query* no sistema de prontuários eletrônicos da instituição contendo o seguinte filtro de busca: hemocultura com crescimento de *Candida*. Após essa triagem inicial, foram verificados os critérios de inclusão e exclusão do estudo. A coleta de dados foi realizada através da revisão dos prontuários eletrônicos e o registro em um formulário padronizado.

Para caracterização do período de pandemia e pós-pandemia pelo COVID-19, consideramos o período compreendido entre janeiro de 2021 e dezembro de 2022, no qual o ano de 2021 é representativo do período de pandemia e o ano de 2022 é representativo do período pós-pandemia.

As variáveis analisadas foram: idade, gênero, doenças de base, neutropenia, infecção por SARS-CoV-2, procedimento cirúrgico prévio, necessidade de ventilação mecânica invasiva (VMi), uso de nutrição parenteral total (NPT), presença de cateter venoso central, espécie e perfil de sensibilidade dos tipos de *Candida* isoladas, antifúngicos prescritos e medidas para manejo da candidemia (retirada de

dispositivos, realização de ecocardiograma e fundoscopia, hemoculturas de seguimento, entre outros). O cálculo da incidência de candidemia foi realizado considerando o número total de internações no HCPA nos anos correspondentes, excluídas internações pediátricas e psiquiátricas. Os dados foram obtidos da base de dados da própria instituição.

Na análise de candidemia associada ao COVID-19, consideramos os pacientes que apresentavam SRAG ou outras formas graves de infecção pelo COVID-19, sendo excluídos os casos de rastreio assintomático. Imunossupressão foi definida como uso prolongado de corticosteróides ou drogas imunossupressoras, infecção pelo HIV, imunodeficiências primárias ou quimioterapia recente. Variáveis relacionadas ao período de internação foram consideradas quando presentes antes do diagnóstico de candidemia, como por exemplo intervenção cirúrgica, VMI por mais de 48 horas e necessidade de NPT.

Com relação às nomenclaturas adotadas em nosso estudo, definimos candidemia como a presença de pelo menos 1 hemocultura positiva para *Candida*, tendo em vista que este exame ainda é considerado o padrão-ouro (48). A infecção de corrente sanguínea por *Candida* associada a cateter foi denominada quando a mesma cepa de *Candida* foi isolada em hemocultura periférica e hemocultura do cateter coletadas em um mesmo momento (95). Consideramos infecção de corrente sanguínea não associada a cateter os casos em que apenas a hemocultura periférica foi positiva ou quando foram isoladas cepas diferentes na hemocultura periférica e na hemocultura de cateter. Foram englobados nessa definição os seguintes dispositivos: cateteres de curta permanência, como o cateter venoso central e cateter Shilley para hemodiálise e cateteres de longa permanência, como o permcath e o port-o-cath.

A denominação de endocardite infecciosa por *Candida* foi utilizada em pacientes que preencheram os critérios de Duke modificados (111) para o diagnóstico definitivo de endocardite e apresentaram isolamento de *Candida* em hemocultura ou cultura de válvula. Para definir endocardite de dispositivos cardíacos, como marcapasso, ressinchronizador e cardiodesfibrilador implantável, adaptamos os critérios diagnósticos propostos por Chamis et al. (112): cultura positiva para *Candida* no dispositivo ou em seus eletrodos, ausência de outro foco provável de infecção, e presença de achados ecocardiográficos sugestivos, como vegetação na válvula tricúspide ou na extremidade distal do eletrodo. Definimos candidíase ocular como a identificação de achados típicos na fundoscopia e/ou a presença de coriorretinite,

endoftalmite e outras manifestações clínicas sugestivas (90). Peritonite por *Candida* foi caracterizada com base nos achados macroscópicos, no exame direto e/ou na cultura positiva para *Candida* em fluido peritoneal ou material de abscesso intra-abdominal obtidos através de procedimento cirúrgico invasivo ou drenagem; não consideramos casos em que a coleta de material ocorreu mais de 24h após a inserção do dreno devido à possibilidade de refletir colonização (64). Infecção do trato urinário por *Candida* foi caracterizada como urocultura positiva para *Candida* na presença de sintomas urinário e/ou alterações radiológicas sugestiva; foi registrada a presença de dispositivos como o duplo J e a nefrostomia e a história recente de procedimento urológico. Para definir candidíase orofaríngea e vulvovaginal consideramos o diagnóstico clínico realizado pela equipe assistente (3). A candidíase esofágica, por sua vez, foi caracterizada como a visualização de placas esbranquiçadas típicas na mucosa esofágica durante o exame endoscópico associada à identificação de *Candida* na citologia do escovado ou em biópsia (3). Tendo em vista que o isolamento de *Candida* no lavado broncoalveolar tem pouca acurácia para confirmar a infecção por *Candida* e poderia representar apenas colonização (110,111), consideramos pneumonia por *Candida* apenas quando havia evidência histopatológica de doença invasiva no trato respiratório (61). A candidíase em outros focos, como osso e tecidos moles, foi comprovada quando houve isolamento de *Candida* em amostra obtida através de procedimento estéril.

Com relação ao manejo terapêutico, dividimos os pacientes em 4 subgrupos de acordo com o *timing* do início do antifúngico: 1) tratamento baseado na suspeita de candidemia - iniciado antes da divulgação do crescimento de *Candida* na hemocultura; 2) tratamento iniciado antes do crescimento de *Candida* na hemocultura devido ao isolamento de *Candida* em outro foco; 3) tratamento empírico - iniciado após a equipe ter ciência do crescimento de *Candida* na hemocultura mas antes do resultado do antibiograma; 4) tratamento guiado - iniciado após a divulgação do antibiograma. Foi avaliada a terapia antifúngica instituída inicialmente e se ocorreram trocas de medicamento no decorrer do tratamento; para analisar as causas de troca de agente antifúngico ao longo do tratamento, utilizamos as seguintes denominações: adequação conforme o antibiograma - cepa de *Candida* resistente ao antifúngico inicial; desescalamento - troca por antifúngico de espectro mais estreito após antibiograma comprovar sensibilidade; efeitos adversos relacionados ao antifúngico prescrito; falha terapêutica - piora clínico-laboratorial ao longo do tratamento mesmo



com antibiograma demonstrando sensibilidade ao antifúngico inicial. O tempo total de tratamento de candidemia considerou o período de administração de antifúngicos para os quais a espécie de *Candida* era comprovadamente sensível nas hemoculturas realizadas; também foi avaliado o tempo de tratamento antifúngico adequado após negatificação das hemoculturas. Nos casos em que a terapia antifúngica não foi iniciada, verificamos os motivos que foram subdivididos em 3 segmentos: divulgação de hemocultura positiva para *Candida* após o óbito; paciente em cuidados paliativos exclusivos; quadro clínico grave sem perspectiva de resolução mesmo com terapia antifúngica adequada.

O tempo até a negatificação da hemocultura foi definido como o intervalo entre a data de coleta da hemocultura com a qual se firmou o diagnóstico de candidemia e a data de coleta da primeira hemocultura sem isolamento de *Candida* desde o início do tratamento. Classificamos a coleta de hemoculturas de seguimento em três subgrupos: conforme preconizado pelo escore EQUAL (hemocultura diária até a negatificação); diferente do preconizado pelo escore EQUAL (menos de 1 hemocultura por dia até a negatificação); ausência de hemoculturas de seguimento.

Definimos como indicação de remoção de cateter intravascular a presença de infecção de corrente sanguínea associada a cateter. A troca de sítio de cateter venoso central em pacientes com infecção de corrente sanguínea não relacionada a cateter também foi registrada, embora não fosse considerada uma exigência. Foi realizada uma classificação com base no tempo de retirada <24h, 24-72h ou >72h após o diagnóstico de candidemia. Em caso de ausência de extração do cateter a despeito da indicação, foram registradas as justificativas relatadas pela equipe assistente.

Verificamos a realização de ecocardiograma (transtorácico e/ou transesofágico) e fundoscopia naqueles com diagnóstico estabelecido de candidemia, conforme preconizado pelo escore EQUAL, e se houveram achados compatíveis com endocardite ou endoftalmite por *Candida*, respectivamente. Controle de foco foi definido como a abordagem de outro foco removível que não o cateter intravascular (87); analisamos a realização de outras intervenções cabíveis para o manejo de candidemia, como drenagem de abscesso, cirurgia valvar para endocardite, retirada de dispositivo intracardíaco (marca-passo, CDI, ressinchronizador), entre outras.

O escore EQUAL foi calculado com base nos critérios estabelecidos pela Confederação Europeia de Micologia Médica (66). A pontuação máxima é de 22 pontos em pacientes que apresentavam cateter venoso central e 19 pontos naqueles

que não apresentavam. As seguintes variáveis constituem o escore: coleta de hemoculturas iniciais com 40ml (3 pontos), identificação da espécie (3 pontos), teste de sensibilidade (2 pontos), realização de ecocardiograma (1 ponto), fundoscopia (1 ponto), tratamento com equinocandina (3 pontos), deescalonamento para fluconazol dependendo do resultado do teste de sensibilidade (2 pontos), tratamento por 14 dias após a primeira hemocultura negativa de acompanhamento (2 pontos) e remoção de cateter venoso central em  $\leq 24$  horas do diagnóstico (3 pontos) ou entre 24 e 72 horas do diagnóstico (2 pontos).

#### **5.4 Análise estatística**

Utilizamos o software IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0 (113). Consideramos um  $P < 0,05$  estatisticamente significativo. Variáveis quantitativas foram descritas na forma de média com desvio-padrão (DP) ou intervalo interquartil (IIQ); variáveis com distribuição normal foram analisadas por meio do teste T de Student, enquanto aquelas com distribuição não-normal foram comparadas por meio do teste de Mann-Whitney e outros testes não paramétricos. Variáveis categóricas foram descritas como frequências e porcentagens e comparadas com o teste Qui-quadrado ou o teste de Fisher de acordo com o tamanho da amostra. Avaliamos o poder discriminatório do escore EQUAL através da área sob a curva ROC (AUC). Utilizamos teste de Qui-quadrado ou teste exato de Fisher para averiguar diferenças nas características dos pacientes com candidemia antes e após o surgimento da pandemia pelo COVID-19. Para comparação da incidência de candidemia antes e após o início da pandemia, calculamos a taxa de incidência a cada 1.000 internações durante o período do estudo e realizamos modelo de regressão de Poisson.

#### **5.5 Orçamento**

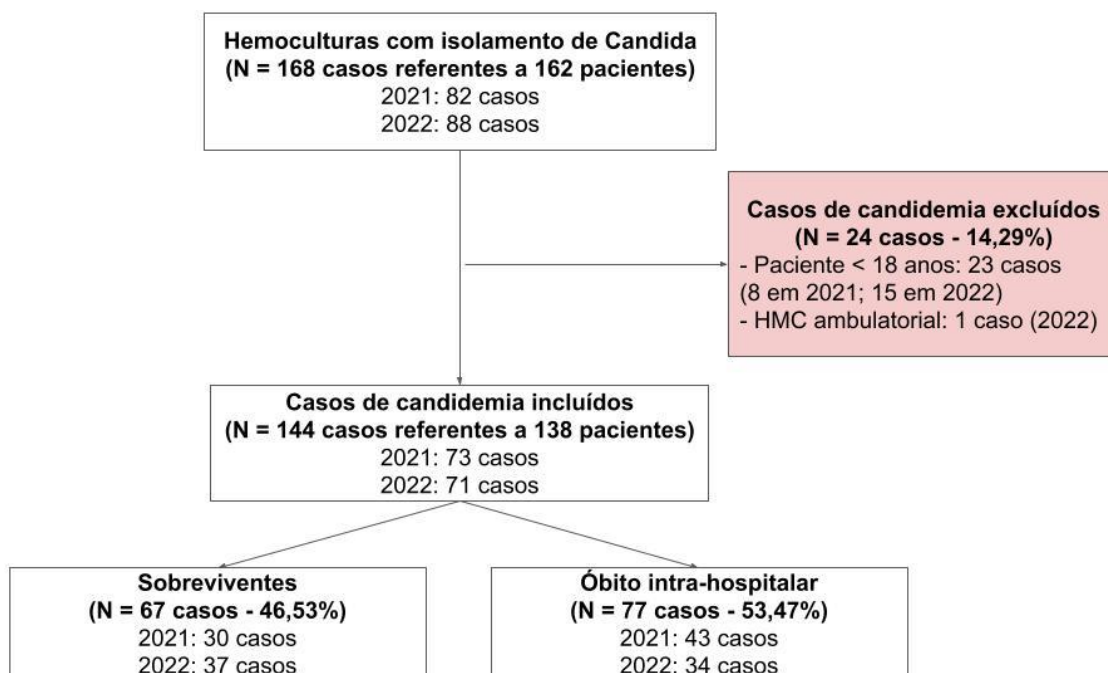
Projeto realizado sem financiamento externo.

## 6. RESULTADOS

### 6.1 Características dos episódios de candidemia em 2021 e 2022

Ao realizar a busca pelas hemoculturas com crescimento de espécies de *Candida* através do prontuário eletrônico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, identificamos 168 casos. Após a triagem inicial e verificação dos critérios de elegibilidade, excluímos 23 casos de pacientes com idade inferior a 18 anos e 1 caso devido a exame solicitado para paciente ambulatorial. Deste modo, foram incluídos em nossa amostra 144 casos referentes a 138 pacientes; 73 (50,69%) dos casos foram registrados em 2021 e 71 (49,31%) em 2022. A **figura 2** mostra o fluxograma de seleção dos pacientes do estudo. Enquanto 132 (95,65%) dos pacientes apresentaram apenas um episódio de candidemia no período abrangido pelo estudo, 1 paciente apresentou 3 episódios de candidemia em internações distintas; 2 pacientes apresentaram 2 episódios em internações distintas; 3 pacientes apresentaram 2 episódios de candidemia na mesma internação hospitalar.

**Figura 2:** fluxograma de seleção dos pacientes do estudo.



Abreviações: HMC = Hemocultura

O total de internações hospitalares adultas no HCPA (excluindo as internações em unidade psiquiátrica e pediatria) foi 20.825 em 2021 e 22.102 em 2022, resultando

em taxas de incidência de candidemia de 3,51 e 3,21 a cada 1000 internações, respectivamente.

A média (desvio padrão) de idade em anos dos pacientes da amostra foi 58,52 (14,61) em 2021 e 56,35 (14,72) em 2022, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os períodos ( $P = 0,31$ ). A proporção de pacientes com idade superior a 65 anos foi semelhante entre os anos de 2021 e 2022 (38,26% vs. 28,17% respectivamente;  $P = 0,263$ ). Ao analisar a distribuição dos sexos nos anos analisados, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa - a proporção de pacientes do sexo masculino foi de 43,84% em 2021 e 36,62% em 2022 ( $P = 0,476$ ).

A mediana (intervalo interquartil) do tempo entre a admissão hospitalar e a alta ou óbito foi de 29,5 (36) dias; não houve diferença estatisticamente significativa no tempo de internação hospitalar em 2021 e 2022 (31 vs. 29 dias, respectivamente;  $P = 0,927$ ). Dentre os episódios de candidemia incluídos no estudo, foram registrados 77 (53,47%) óbitos durante a internação. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as taxas de mortalidade intra-hospitalar nos anos de 2021 e 2022 (58,9% vs. 47,89% respectivamente;  $P = 0,247$ ). A maior parte dos óbitos ocorreu nos primeiros 30 dias após o diagnóstico de candidemia (64 casos - 83,12% dos óbitos). A mediana (intervalo interquartil) do tempo a partir do diagnóstico de candidemia até o desfecho da internação foi de 21 (24) dias nos casos em que o paciente recebeu alta hospitalar e 10 (20) dias nos casos em que foi constatado óbito intra-hospitalar ( $P < 0,001$ ).

A **tabela 1** mostra a prevalência de diversas comorbidades em nossa amostra. Ao comparar pacientes que foram a óbito nos primeiros 30 dias após o diagnóstico de candidemia com os pacientes que sobreviveram a este período inicial, foi evidenciada prevalência significativamente maior de pacientes com neutropenia (21,88% vs. 8,75% respectivamente;  $P = 0,048$ ), neoplasia (34,37% vs. 15% respectivamente;  $P = 0,05$ ) e doença hematológica (23,44% vs. 10% respectivamente;  $P = 0,05$ ). Curiosamente, nos pacientes sobreviventes observamos uma proporção significativamente maior de Doença Renal Crônica em terapia dialítica previamente à internação (53,75% vs. 12,5% nos pacientes que foram a óbito;  $P < 0,001$ ).

**Tabela 1:** Comorbidades dos pacientes da amostra

Mortalidade em 30 dias N (%)	Total (N = 144)	Sobreviventes (N = 80)	Óbitos (N = 64)	p †
<b>Cardiopatia</b>	67 (46,53%)	41 (51,25%)	26 (40,62%)	0,270
<b>Pneumopatia</b>	34 (26,61%)	17 (21,25%)	28 (26,56%)	0,583
<b>DRC dialítica</b>	51 (35,42%)	43 (53,75%)	8 (12,5%)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Hepatopatia</b>	11 (7,64%)	8 (10%)	3 (4,69%)	0,381
<b>Doença hematológica</b>	23 (15,97%)	8 (10%)	15 (23,44%)	<b>0,05</b>
<b>Neoplasia</b>	34 (23,61%)	12 (15%)	22 (34,37%)	<b>0,012</b>
<b>Doença neurológica</b>	18 (12,5%)	9 (11,25%)	9 (14,06%)	0,800
<b>Imunossupressão</b>	46 (31,94%)	25 (25%)	26 (40,62%)	0,069
<b>HIV</b>	9 (6,25%)	4 (5%)	5 (7,81%)	0,729
<b>Neutropenia *</b>	21 (14,58%)	7 (8,75%)	14 (21,88%)	<b>0,048</b>
<b>Caráter da internação</b>				
Eletiva	18 (12,5%)	9 (11,25%)	9 (14,06%)	<b>&lt; 0,001</b>
Não eletiva por candidemia	33 (22,92%)	28 (35%)	5 (7,81%)	
Não eletiva por outro motivo	93 (64,58%)	43 (53,75%)	50 (78,13%)	
<b>Foco de candidemia</b>				
ICS relacionada a CVC	106 (73,61%)	65 (81,25%)	41 (64,06%)	0,065
Trato gastrointestinal	13 (9,03%)	4 (5%)	9 (14,06%)	
Trato genitourinário	5 (3,47%)	4 (5%)	1 (1,56%)	
Osteomuscular	1 (0,69%)	-	1 (1,56%)	
Dispositivos intracardíacos	1 (0,69%)	-	1 (1,56%)	
ICS primária / foco não identificado	18 (12,5%)	7 (10,94%)	11 (17,19%)	

\* Informação referente ao período da internação anterior ao diagnóstico de candidemia

† Comparação entre pacientes sobreviventes e pacientes falecidos; valor do P colocado em negrito em caso de significância estatística ( $P < 0,05$ )

Abreviações: IIQ = intervalo interquartil; DRC = doença renal crônica; ICS = infecção de corrente sanguínea; CVC = cateter venoso central

Ao analisarmos os motivos das internações em que ocorreram os episódios de candidemia incluídos no estudo, encontramos os seguintes achados: 1) a internação teve caráter eletivo em 18 (12,5%) dos casos, sendo a maioria com vistas a realização de procedimento (16 casos - 88,89%); 2) a internação teve caráter não eletivo e ocorreu devido a episódio de candidemia em 33 (22,92%) dos casos; 3) a internação teve caráter não eletivo e ocorreu por outro motivo que não a candidemia em 93 (54,58%) dos casos. Não houve diferença estatisticamente significativa no caráter da internação entre anos de 2021 e 2022 ( $P = 0,952$ ). No período dos primeiros 30 dias após a primeira hemocultura com crescimento de *Candida*, 59 (92,19%) dos óbitos

representavam casos de candidemia nosocomial, ou seja, pacientes internaram de forma eletiva ou não eletiva por outros motivos e desenvolveram candidemia durante a internação; apenas 5 (7,81%) dos óbitos nesse período ocorreram nos casos em que a causa base da internação foi a candidemia ( $P = 0,001$ ). Conforme mostrado na **tabela 1**, as taxas de mortalidade em 30 dias nos subgrupos internação eletiva, internação não eletiva por Candida e internação não eletiva por outro motivo foram de 50%, 15,15% e 53,76%, respectivamente; foi encontrada associação estatisticamente significativa entre internação não eletiva por candidemia e menor mortalidade, assim como associação entre internação não eletiva por outro motivo e maior mortalidade ( $P < 0,001$ ).

Os focos de candidemia mais prevalentes em nosso estudo foram os seguintes: infecção de corrente sanguínea por cateter venoso central (106 casos - 73,61%), infecção de corrente sanguínea primária / com foco não identificado (18 casos - 12,5%), trato gastrointestinal (13 casos - 9,03%), trato urinário (5 casos - 3,47%), osteomuscular (1 caso - 0,69%), dispositivo cardíaco ou prótese valvar (1 caso - 0,69%). Não houve diferença estatisticamente significativa entre as proporções dos focos nos anos de 2021 e 2022 ( $P = 0,429$ ). Embora o cateter venoso central seja o foco mais prevalente nos subgrupos analisados de acordo com o caráter da internação, a proporção de casos com foco em cateter venoso central é significativamente maior nos pacientes que internaram por candidemia do que nos pacientes com candidemia nosocomial (87,88% vs. 69,37%, respectivamente); além disso, o subgrupo com candidemia nosocomial apresentou uma proporção maior de casos com foco gastrointestinal (11,71% vs. 0 casos nos pacientes que internaram por candidemia) e com foco não identificado (16,22% vs. 0% nos pacientes que internaram por candidemia) ( $P = 0,003$ ). Conforme evidenciado na **tabela 1**, não houve diferença estatisticamente significativa nas taxas de mortalidade em 30 dias de acordo com o foco de candidemia ( $P = 0,065$ ).

A **tabela 2** evidencia as patologias mais frequentemente registradas em 2021 e 2022 como causa base das internações em que ocorreu o episódio de candidemia. Na comparação entre os períodos incluídos no estudo, verificamos que no ano de 2021 houve uma proporção significativamente maior de casos de candidemia em que as doenças respiratórias representaram a causa base da internação ( $P = 0,027$ ). Conforme consta na **tabela 3**, que evidencia as causas base mais prevalentes de acordo com a mortalidade nos primeiros 30 dias, houve maior proporção de infecção

de corrente sanguínea por cateter venoso central nos pacientes sobreviventes e uma proporção significativamente mais elevada de patologias gastrointestinais como causa base da internação dos pacientes que foram a óbito ( $P < 0,001$ ).

**Tabela 2:** Causas base das internações em que ocorreram os episódios de candidemia nos anos de 2021 e 2022

<b>2021 (N = 73)</b>	<b>2022 (N = 71)</b>
1- Doenças respiratórias (26 casos - 35,62%)	1- ICS por CVC (17 casos - 23,94%)
2- ICS por CVC (13 casos - 17,81%)	2- Doenças gastrointestinais (16 casos - 22,54%)
3- Doenças gastrointestinais (11 casos - 15,07%)	3- Doenças do trato urinário (11 casos - 15,49%)
4- Doenças do trato urinário (6 casos - 8,22%)	4- Doenças hematológicas (9 casos - 12,67%)
<b>P = 0,027</b>	

\* período dos primeiros 30 dias após a data da primeira hemocultura positiva para *Candida*  
Abreviações: ICS = infecção de corrente sanguínea; CVC = cateter venoso central

**Tabela 3:** Causas base das internações em que ocorreram os episódios de candidemia de acordo com a mortalidade nos primeiros 30 dias após o diagnóstico de candidemia

<b>Sobreviventes (N = 80)</b>	<b>Óbitos (N = 64)</b>
1- ICS por CVC (26 casos - 32,5%)	1- Doenças gastrointestinais (19 casos - 29,69%)
2- Doenças respiratórias (14 casos - 17,5%)	2- Doenças respiratórias (19 casos - 29,69%)
3- Doenças do trato urinário (12 casos - 15%)	3- Doenças hematológicas (9 casos - 14,06%)
4- Doenças gastrointestinais (8 casos - 10%)	4- Doenças do trato urinário (5 casos - 7,81%)
<b>P &lt; 0,001</b>	

Em nosso estudo, 28 (19,44%) dos casos apresentavam história de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19 previamente ao diagnóstico de candidemia, sendo que 24 (85,71%) destes internaram no HCPA por este motivo e 3 (14,29%) desenvolveram infecção por COVID durante a hospitalização. A proporção de casos de SRAG por COVID foi significativamente maior nos casos de candidemia registrados no ano de 2021 em comparação com o ano de 2022 (34,25% vs. 4,23% respectivamente;  $P < 0,001$ ). De modo semelhante, a proporção de casos de candidemia nosocomial com história de permanência em ventilação mecânica por  $\geq 48$  horas no período que antecedeu o diagnóstico de candidemia foi superior em 2021 em relação a 2022 (66,67% vs. 44,45% respectivamente;  $P = 0,03$ )

## **6.2 Análise dos fatores relacionados ao desenvolvimento de candidemia nosocomial**

Observamos que o tempo da admissão hospitalar até o diagnóstico de candidemia foi significativamente mais elevado nos pacientes que apresentaram óbito intra-hospitalar em relação aos pacientes que receberam alta (28,72 vs. 18,10;  $P = 0,015$ ), porém a mesma correlação não foi encontrada ao analisar a mortalidade nos primeiros 30 dias após o diagnóstico de candidemia (27,80 vs. 21,19;  $P = 0,123$ ).

A **tabela 4** mostra a prevalência dos fatores de risco para candidemia nosocomial em pacientes que evoluíram a óbito nos primeiros 30 dias após o diagnóstico de candidemia e naqueles que sobreviveram a este período inicial. A média de idade dos pacientes que foram a óbito nos primeiros 30 dias após o diagnóstico de candidemia foi significativamente maior do que a dos pacientes que sobreviveram a este período (60,08 anos vs. 55,35 anos respectivamente;  $P = 0,035$ ). Além disso, foi observada maior mortalidade em 30 dias no subgrupo de pacientes que apresentaram lesão renal aguda com necessidade de hemodiálise em comparação com pacientes que não realizaram hemodiálise e com aqueles que eram portadores de doença renal crônica previamente à internação (76,47% vs. 56,94% vs. 22,73% respectivamente;  $P = 0,002$ ). Dentre os 111 casos de candidemia nosocomial incluídos no nosso estudo, 38 (34,23%) haviam realizado algum procedimento cirúrgico previamente ao diagnóstico de candidemia; 4 (3,6%) foram submetidos a duas ou mais cirurgias neste período. As cirurgias mais comumente realizadas foram as seguintes: abdominal (27 casos - 24,32%), torácica (11 casos - 9,91%), vascular (2 casos - 1,80%) e cardíaca (1 caso - 0,9%). Não houve correlação estatisticamente



significativa entre a realização de cirurgia no período que antecedeu o diagnóstico de candidemia e a ocorrência de maior mortalidade em 30 dias (57,89% vs. 50,68% nos pacientes que não realizaram cirurgia;  $P = 0,602$ ). Também não foi encontrada correlação significativa com maior mortalidade em 30 dias no subgrupo que realizou Nutrição Parenteral Total ( $P = 0,667$ ), nos pacientes que permaneceram em Ventilação Mecânica por  $\geq 48$  horas ( $P = 0,082$ ) e naqueles com história de Síndrome Respiratória Aguda Grave por COVID-19 previamente ao diagnóstico de candidemia ( $P = 0,947$ ).

**Tabela 4:** Fatores de risco para o desenvolvimento de candidemia nosocomial

	<b>Total</b> (N = 111)	<b>Sobreviventes</b> (N = 52)	<b>Óbitos</b> (N = 59)	<b>p †</b>
<b>Idade</b> Média (desvio padrão)	57,45 (14,65)	55,35 (14,49)	60,08 (14,54)	<b>0,035</b>
<b>SRAG por COVID-19*</b>	27 (24,32%)	12 (23,08%)	15 (25,42%)	0,947
<b>Cirurgia de médio a grande porte*</b>	38 (34,23%)	16 (30,78%)	22 (37,29%)	0,602
<b>Terapia de substituição renal</b> LRA com necessidade de HD* DRC dialítica prévia HD não realizada na internação	17 (15,32%) 22 (19,82%) 72 (64,86%)	4 (7,69%) 17 (32,69%) 31 (59,62%)	13 (22,03%) 5 (8,47%) 41 (69,49%)	<b>0,002</b>
<b>Ventilação Mecânica <math>\geq 48</math> horas*</b>	62 (55,86%)	24 (46,15%)	38 (64,41%)	0,082
<b>Nutrição Parenteral Total*</b>	20 (18,02%)	8 (15,38%)	12 (20,34%)	0,667

\* Informação referente ao período da internação anterior ao diagnóstico de candidemia

† Comparação entre pacientes sobreviventes e pacientes falecidos; valor do P colocado em negrito em caso de significância estatística ( $P < 0,05$ )

Abreviações: SRAG = Síndrome Respiratória Aguda Grave; LRA = Lesão Renal Aguda; HD = Hemodiálise; DRC = Doença Renal Crônica

### 6.3 Características microbiológicas

Foram analisadas 147 hemoculturas referentes aos casos de candidemia incluídos no estudo, considerando que 3 pacientes apresentaram crescimento de mais de 1 espécie de *Candida* no mesmo episódio de candidemia. A **tabela 5** mostra as espécies identificadas e as suas respectivas concentrações inibitórias mínimas para fluconazol e micafungina. Não houve diferença estatisticamente significativa na distribuição das espécies entre os anos de 2021 e 2022 ( $P = 0,065$ ). No entanto, verificamos aumento significativo da proporção de espécies não albicans em 2022 em relação a 2021 (78,87% vs. 60,53% respectivamente;  $P = 0,016$ ).

Antifungigrama com testagem de sensibilidade para fluconazol foi realizado em 146 (99,32%) das hemoculturas incluídas - foi confirmada sensibilidade ao fluconazol em 120 (82,19%) das amostras, enquanto 22 (15,07%) demonstraram resistência e 4 (2,74%) mostraram sensibilidade intermediária. Testagem da sensibilidade a micafungina foi realizada em 118 (80,27%) das hemoculturas, foi encontrado 1 caso de sensibilidade intermediária e não houve casos de resistência a micafungina em nossa amostra. Na comparação do perfil de sensibilidade entre as espécies, foi encontrada diferença estatisticamente significativa ( $P < 0,001$ ) entre as taxas de resistência ao fluconazol: a resistência ao fluconazol foi significativamente maior nos casos de candidemia por *C. guilliermondii* (80%) e significativamente menor nas espécies *C. albicans* (2,22%), *C. parapsilosis* (22,22%) e *C. tropicalis* (9,52%); em todos os casos de candidemia por *C. orthopsilosis* havia sensibilidade ao fluconazol (34 casos), enquanto todos os casos de candidemia *C. krusei* ocorreram por cepas resistentes ao fluconazol (4 casos).

Também foi observado isolamento de *Candida* nas culturas dos seguintes sítios: líquido ascítico ou abscesso intra-abdominal (10 casos - 6,94%), trato respiratório (9 casos - 6,25%), urocultura (6 casos - 4,17%) e pele (2 casos - 1,39%); colonização multifocal foi demonstrada em apenas 2 casos.

**Tabela 5:** espécies de *Candida* identificadas nas hemoculturas em 2021 e 2022 e perfil de sensibilidade

Espécie	N			TSA (fluconazol)			MIC (média)	
	Total	2021	2022	Sensível	Resistente	Intermediário	Fluconazol	Micafungina
<i>C. albicans</i>	45	30	15	44	1	0	2,32	0,26
<i>C. parapsilosis</i>	18	8	10	14	4	0	3,55	0,45
<i>C. tropicalis</i>	21	8	13	19	2	0	3,62	0,28
<i>C. krusei</i>	4	3	1	0	4	0	32	0,04
<i>C. orthopsilosis</i>	34	15	19	34	0	0	1,53	0,42
<i>C. glabrata</i> *	13	6	7	2	6	4	5,91	0,194

Espécie	N			TSA (fluconazol)			MIC (média)	
	Total	2021	2022	Sensível	Resistente	Intermediário	Fluconazol	Micafungina
<i>C. dubliniensis</i>	2	1	1	2	0	0	0,31	0,008
<i>C. magnoliae</i>	1	1	0	1	0	0	0,5	-
<i>C. guilliermondii</i>	5	0	5	1	4	0	0,6	0,21
<i>C. metapsilosis</i>	1	0	1	1	0	0	2	0,5
<i>C. kefir</i>	1	0	1	1	0	0	0,125	0,008
<i>C. lusitanae</i>	1	0	1	1	0	0	16	1
<i>C. inconspicua</i>	1	1	0	0	1	0	0,5	0,008

\* em 1 dos casos, não foi realizado antifungigrama

Abreviações: TSA = teste de sensibilidade ao antifúngico; MIC = concentração inibitória mínima

#### 6.4 Abordagem terapêutica dos episódios de candidemia

Ecocardiograma foi realizado em 100 (69,44%) dos casos após o diagnóstico de candidemia, foram identificados 5 casos de endocardite valvar fúngica e 1 caso de endocardite valvar fúngica associada a endocardite de dispositivo intracardíaco. Ademais, fundoscopia foi realizada em 69 (47,92%) dos casos e em um paciente houve impressão de achados inconclusivos para candidíase oftálmica neste exame; não houve casos com evidências inequívocas de acometimento ocular por *Candida*.

Terapia antifúngica foi iniciada em 130 (90,28%) dos casos de candidemia incluídos em nosso estudo. Ao revisar o prontuário dos 14 (9,72%) casos em que não foi iniciado tratamento, foram encontradas as seguintes justificativas: crescimento de *Candida* divulgado somente após o óbito (8 casos), paciente em cuidados paliativos exclusivos previamente ao diagnóstico de candidemia (2 casos), quadro grave e refratário em que a equipe assistente considerou que a terapia antifúngica seria uma medida incapaz de reverter a evolução para óbito (2 casos), crescimento de *Candida* em divulgado após a alta hospitalar (2 casos). Apenas 2 casos sem tratamento

instituído na internação em que ocorreu a coleta de hemocultura com isolamento de *Candida* sobreviveram.

Dentre os pacientes que iniciaram tratamento após o diagnóstico de candidemia, foi evidenciada taxa de mortalidade em 30 dias de 40% e taxa de mortalidade intra-hospitalar de 50%. Em pacientes internados devido a candidemia, a mediana (intervalo interquartil) do tempo entre a admissão e o início do tratamento foi de 2 (2) dias.

O momento para início da terapia antifúngica foi variável entre os pacientes incluídos: em 11 (8,46%) casos foi iniciado tratamento antes da divulgação do crescimento de *Candida* na hemocultura com base na suspeita clínica elevada; em 9 (6,92%) dos casos foi iniciado tratamento antes da divulgação do crescimento de *Candida* na hemocultura devido ao isolamento de *Candida* em outros sítios; em 107 (82,3%) dos casos foi iniciado tratamento após a divulgação do crescimento de *Candida* na hemocultura e antes do resultado do antifungograma; por fim, em 3 (2,31%) foi iniciado tratamento somente após a divulgação do antifungograma. O antifúngico inicial foi a anidulafungina na maior parte dos casos (65 casos - 50%), seguida pelo Fluconazol (55 casos - 42,31%), pela Anfotericina (9 casos - 6,92%) e pelo Voriconazol (1 caso - 0,77%). Não houve associação estatisticamente significativa entre a utilização de equinocandina como antifúngico inicial e a ocorrência de menor mortalidade em 30 dias após o diagnóstico de candidemia (43,08% vs. 36,92% nos demais casos;  $P = 0,591$ ).

Em 60 (46,15%) houve troca de antifúngico durante o tratamento. Os motivos mais comuns para troca da terapia antifúngica foram os seguintes: descalonamento para Fluconazol com base no antifungograma (31 casos - 51,67%), impressão de falha terapêutica a despeito de espécie sensível ao primeiro antifúngico (15 casos - 25%), espécie de *Candida* resistente ao primeiro antifúngico iniciado (5 casos - 8,33%) e ocorrência de efeitos adversos (4 casos - 6,67%). Tratamento por 14 ou mais dias a partir da negativação da hemocultura foi efetuado em 61 (46,92%) dos casos. A mediana (intervalo interquartil) do tempo de tratamento a partir da negativação da hemocultura foi de 14 (6), enquanto a do tempo total de terapia sensível foi de 17 (7) dias. Terapia antifúngica foi encerrada precocemente devido a óbito em 43 (33,08%) dos casos.

Considerando os pacientes que iniciaram tratamento, foi realizado seguimento com hemoculturas em 111 (77,08%) dos casos - 23 (20,72%) destes pacientes

coletaram hemoculturas diárias até a negativação, enquanto 88 (79,28%) coletaram hemoculturas com intervalo maior. A média (desvio padrão) de hemoculturas positivas foi de 0,5 (1,21), e 85 (76,58%) dos pacientes não apresentaram positividade de nenhuma hemocultura de seguimento. Negativação das hemoculturas de seguimento após o início do tratamento ocorreu em 107 (96,40%) dos casos, e a mediana (intervalo interquartil) do tempo do início do tratamento até a negativação da hemocultura foi de 3 (4) dias. Após a negativação, 13 (12,15%) apresentaram nova positividade da hemocultura pela mesma espécie de *Candida* e 2 (1,86%) apresentaram outro episódio de candidemia na mesma internação.

No momento do diagnóstico de candidemia, havia pelo menos 1 cateter venoso central presente em 126 (87,5%) dos casos; 85 (67,46%) dos pacientes apresentavam cateter venoso central de curta permanência, 34 (26,98%) apresentavam cateter de longa permanência e 7 (5,56%) tinham cateteres de curta e longa permanência. Dentre os casos mencionados, em 107 (84,92%) todos os cateteres venosos centrais foram retirados ou trocados; em 2 casos (0,79%) houve retirada de apenas parte dos cateteres venosos e em 17 (5,56%) não foi efetuada retirada ou troca de nenhum cateter. O momento de retirada dos cateteres foi no período das primeiras 24h após o diagnóstico de candidemia em 63 (58,89%), 24 a 48h após o diagnóstico em 24 (22,43%) e mais de 48h após o diagnóstico em 22 (20,56%) dos casos. Durante a revisão de prontuário, foram encontradas as seguintes justificativas para a ausência de retirada dos cateteres presentes no momento do diagnóstico: óbito antes da retirada do cateter (10 casos), impossibilidade de obtenção de outros acessos venosos (4 casos), risco de complicações relacionadas ao procedimento de retirada do cateter (1 caso), paciente em cuidados paliativos (1 caso) e CVC implantado pouco tempo após o diagnóstico de candidemia (1 caso). Outras intervenções para erradicação de foco foram necessárias em 9 (6,25%) dos casos de candidemia: drenagem de abscesso foi realizada em 4 casos, remoção de dispositivo intra-cardíaco foi realizada em 1 caso e troca de duplo J foi realizada em 2 casos).

### 6.5. Análise do EQUAL score

A **tabela 6** mostra as frequências dos componentes do escore EQUAL nos casos de candidemia incluídos em nosso estudo. A média (desvio padrão) da pontuação do escore foi 14,21 (3,68) em pacientes portadores de cateter venoso central e de 10,44 (2,73) nos demais pacientes. A **figura 3** mostra a curva ROC do

escore EQUAL para predição de mortalidade em 30 dias; a AUC do escore foi de 0,671 (intervalo de confiança 95% 0,583 - 0,759;  $P < 0,001$ ), a qual é considerada subótima.

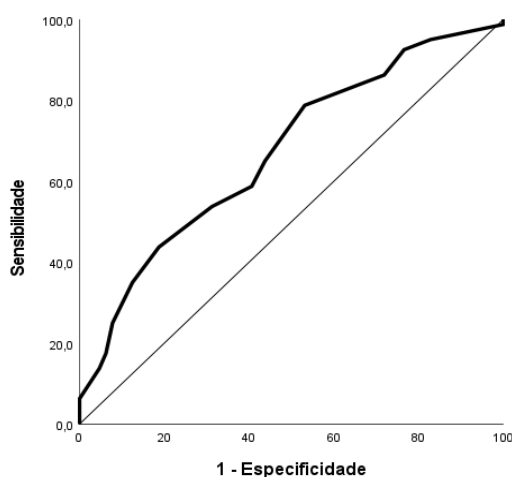
**Tabela 6:** Componentes do escore EQUAL

Componentes do escore EQUAL	N (%)
Hemoculturas iniciais	144 (100%)
Identificação de espécie	144 (100%)
TSA	143 (99,31%)
Ecocardiograma	100 (69,44%)
Fundoscopia	69 (47,92%)
Tratamento com equinocandina	65 (50%)
Descalonamento para fluconazol conforme o TSA	31 (21,53%)
Tratamento por $\geq 14$ dias após a negatificação	61 (42,36%)
Portadores de CVC *: Retirada $\leq 12$ h após o diagnóstico Retirada 12-24h após o diagnóstico	24 (19,05%) 63 (50%)
Hemoculturas de seguimento (pelo menos 1 HMC diária até a negatificação)	23 (15,97%)
Pontuação total - média (desvio padrão) Portadores de CVC * Pacientes sem CVC no momento do diagnóstico	14,21 (3,68) 10,44 (2,73)

\* N = 126

Abreviações: TSA = teste de sensibilidade aos antifúngicos; HMC = hemocultura; CVC = cateter venoso central

**Figura 3:** Curva ROC do escore EQUAL para predição de mortalidade no período de 30 dias após o diagnóstico de candidemia



## 7. DISCUSSÃO

Em nosso estudo, encontramos um total de 73 casos de candidemia em 2021 e 71 casos em 2022, o que corresponde a uma incidência de 3,5 e 3,2 a cada 1000 internações no HCPA, respectivamente. Os dados de incidência de candidemia são muito variados na literatura, desde 0,8 casos/1000 admissões hospitalares (46) em estudo brasileiro conduzido no centro-oeste até 42 casos/1000 internações na UTI de hospital de alta complexidade em estudo no nordeste do país (45).

No que se refere ao número de casos de candidemia relacionados à COVID-19, diversos estudos relataram ter encontrado uma incidência aumentada (entre três a seis vezes maior) de candidemia em pacientes com COVID-19 (114–116). O estudo de Jean-Pierre Gangneux et al. relatou ter encontrado em uma revisão da literatura uma incidência geral de candidemia em pacientes com COVID-19 variando de 0,7% a 23,5%, dos quais a maioria ocorreu na UTI (117).

Contrariamente ao que se poderia esperar, não houve diferença entre a incidência de candidemia nos pacientes avaliados entre 2021 e 2022 na nossa instituição, embora tenha havido muito mais pacientes acometidos com SRAG por COVID-19 entre os pacientes internados com candidemia em 2021 – bem como maior prevalência de doenças respiratórias de base – diferente do encontrado entre os pacientes internados com diagnóstico de candidemia em 2022, para os quais infecção de corrente sanguínea e patologia do trato gastrointestinal foram as principais causas de internação.

Quanto às características epidemiológicas de nosso estudo, os pacientes apresentaram idade média de 58 anos, sendo que 33,2% tinham mais de 65 anos e com predomínio do sexo feminino. Mattos et al encontrou em sua amostra 59% dos pacientes com mais de 60 anos (46). Pacientes idosos, como observado em nosso estudo, apresentam alto risco de infecções fúngicas devido à redução da imunidade e aumento da incidência de doenças crônicas associadas ao avanço da idade (118).

Não encontramos diferença estatística no tempo médio de internação hospitalar dos pacientes entre os anos avaliados (média de 29 dias para ambos); porém houve uma tendência de associação entre maior tempo de internação e maior mortalidade intra-hospitalar, não significativo para mortalidade em 30 dias. O tempo de internação é uma variável que pode ser contabilizada como causa e como

consequência de uma candidemia, dentro de um perfil de pacientes críticos com diversas comorbidades, normalmente graves e com tratamentos prolongados.

Não houve diferença entre pacientes que sobreviveram e que foram a óbito em relação à maioria das características, exceto neoplasia ativa, imunossupressão e neutropenia, que apresentaram maior mortalidade e que poderiam estar atribuídas a um quadro clínico prévio mais grave.

Considerando os fatores de risco para candidemia na internação, as variáveis classicamente descritas na literatura como associadas a candidemia, como por exemplo NPT, VMi, COVID-19 e cirurgia no período que precedeu o diagnóstico de candidemia, não estiveram associadas a maior mortalidade em 30 dias na nossa amostra. Identificamos que, em 2021, houve significativamente maior proporção de pacientes submetidos à VMi por pelo menos 48h antes do diagnóstico de candidemia do que em 2022.

Um grande número de estudos no Brasil mostrou uma taxa de mortalidade por candidemia que varia de 54% a 72% (64). Em um estudo com 2362 pacientes, onde 63 pacientes críticos tiveram 77 episódios de candidemia, Karacaer et al. observaram uma taxa de mortalidade de 78% (119).

A mortalidade de pacientes com candidemia e COVID-19 na nossa amostra foi semelhante à de pacientes com candidemia e sem COVID-19 - em média 53,1% intra-hospitalar e 44,1% em 30 dias.

Estudos prévios associados ao COVID-19, como o de Sarah Denny et al., que estudou pacientes internados em UTI, com os fatores de risco para candidemia já bem conhecidos, não encontraram associação dessas variáveis (como uso de cateter venoso central) com maior mortalidade em 30 dias, apenas como fatores de risco para candidemia (114). Outro estudo, que envolveu mais de 500 pacientes com COVID-19, internados em diversas UTIs francesas, destacou a alta prevalência e a mortalidade associada a infecções fúngicas invasivas (aspergilose invasiva pulmonar e candidemia) com SRAG por COVID-19. Relataram 56% de óbito no grupo da candidemia e também encontraram maior mortalidade geral na UTI em pacientes com VMi prévia e COVID-19 (dados referentes a ambas as infecções fúngicas) (117).

Foi encontrada uma mortalidade de 61% em pacientes com candidemia sem COVID-19 e 75% com COVID-19 conforme Precious Macauley et al. (116), destacando que os pacientes com SRAG por COVID-19 ingressaram mais precocemente em UTI, porém permaneciam mais tempo sob cuidados intensivos e



mantinham mais tempo de CVC. Outros estudos também relataram uma alta mortalidade diária, de 54,4% (114,115). Por fim, Balint Gergely Szabo et al., encontrou em uma pequena coorte de paciente internados em UTI por COVID-19 uma maior morbimortalidade associada a infecções fúngicas invasivas (considerando aspergilose sistêmica e candidemia), com mortalidade de 60% por todas as causas (105).

A associação entre caráter da internação (internação por candidemia versus candidemia adquirida na internação, aqui relatada como candidemia nosocomial) e mortalidade mostrou resultado estatisticamente significativo quando analisamos a mortalidade em 30 dias. Pacientes que internaram por outros motivos e adquiriram a infecção fúngica durante a internação tiveram maior mortalidade (53,7% x 15,1%;  $P < 0,001$ ). Pasqualotto et al em estudo brasileiro encontrou que quando comparados pacientes com candidemia adquirida de forma ambulatorial e candidemia nosocomial, os pacientes com candidemia nosocomial foram mais frequentemente submetidos a procedimentos médicos invasivos e antibióticos, enquanto as infecções adquiridas em caráter ambulatorial estavam relacionadas em sua maioria com doença renal crônica e hemodiálise (120); porém, em seu estudo, não houve diferença de mortalidade entre os grupos, a qual foi de 50% em ambos. Podemos inferir que a mortalidade no grupo que teve candidemia nosocomial é maior devido a somatória de comorbidades que apresentam ao longo de uma internação prolongada, culminando em desfecho desfavorável.

Um achado bastante relevante encontrado em nosso estudo é a relação entre a doença renal crônica (DRC) dialítica e mortalidade. Pacientes com DRC em diálise prévia à internação tiveram menor mortalidade intra-hospitalar e em 30 dias. Tal fato pode estar relacionado com o acesso que estes paciente tem ao serviço de saúde, pois são pacientes que frequentam clínicas de diálise pelo menos três vezes na semana e acabam sendo mais assistidos por profissionais da saúde, justificando uma suspeita clínica mais precoce e apurada dos sinais e sintomas de candidemia, início precoce de tratamento e por consequência, melhor desfecho. Em estudo realizado em clínica de hemodiálise norteamericana avaliando a prevalência e sobrevida de pacientes com candidemia relacionada com cateter de diálise, Sychev et al. (121) encontrou uma mortalidade de 25% dentro de 6 meses após o diagnóstico, número também significativamente menor em relação à mortalidade por candidemia em pacientes em internação hospitalar. Essa menor mortalidade também poderia ser explicada devido a estes pacientes frequentemente terem como motivo da internação

a própria candidemia, diferentemente dos pacientes que internam por outras causas e desenvolvem candidemia durante a internação, casos em que a infecção fúngica é mais um fator contribuidor para o desfecho desfavorável.

Há importante associação do uso de CVC com a ocorrência de candidemia (95). Tal informação pode ser corroborada pelo dado estatisticamente significativo que encontramos em relação à análise dos focos responsáveis pela infecção: em internações devido à candidemia, houve preponderância de infecção de corrente sanguínea (ICS) por CVC em 87,8%, enquanto nos pacientes que internaram por outros motivos e tiveram candidemia adquirida durante a internação, a proporção de casos relacionados a ICS por CVC foi de 69,3%, mostrando que nos casos de internação por candidemia o controle do foco infeccioso - que pode ser otimizado pela retirada do cateter - poderia justificar um melhor desfecho desses pacientes.

Os CVCs são um importante fator de risco para candidemia em pacientes em hemodiálise crônica (121). No nosso estudo, encontramos que todos os pacientes com DRC dialíticos que apresentaram candidemia estavam em diálise por cateteres, seja de curta ou longa permanência. O papel do uso de cateter para diálise como fator de risco independente para candidemia foi ilustrado por Pyrgos et al (122). Nossos achados contrastam com os dados fornecidos pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) (123) sobre a taxa de pacientes dialisados sem fístula. Em nosso estudo, todos os pacientes dialíticos que tiveram candidemia estavam em uso de CVC, enquanto a SBN no censo de 2021 relatou que aproximadamente 24% dos pacientes com candidemia foram dialisados por cateter. A substituição dos cateteres de diálise por fístula poderia ser uma forma de reduzir a incidência de candidemia nessa população em específico.

Dentre os fatores de risco para desenvolvimento de candidemia durante a internação hospitalar, o único que mostrou-se associado com óbito intra hospitalar de forma estatisticamente significativa foi o início de hemodiálise durante a internação. Dos 17 pacientes que evoluíram com lesão renal aguda (LRA) e necessidade de terapia de substituição renal (TSR) e que tiveram candidemia posteriormente, 13 evoluíram para óbito, o que corresponde a uma mortalidade de 76,4%.

Em seu estudo com 163 casos de candidemia em adultos, Muderris et al. (124) encontrou mortalidade geral em 30 dias de 40,5%, porém taxas de mortalidade ainda maiores em pacientes com necessidade de TSR (69,2%), concluindo em seu estudo que diálise e bacteremia foram os maiores preditores de mortalidade, corroborando

com os demais estudos disponíveis na literatura. De tal dado podemos levantar a seguinte reflexão: a necessidade de TSR está associada à maior mortalidade porque aumenta o risco de candidemia ou porque já denota um pior prognóstico em relação aos pacientes que não precisaram de TSR? A associação entre LRA durante internação hospitalar e aumento da mortalidade já é bastante conhecida na literatura (125). Bucuvic et al encontrou mortalidade de 66% nestes pacientes. Já em estudo brasileiro, Balbi et al encontrou taxa de mortalidade de 44,3% em pacientes com LRA que necessitaram de TSR na internação (126).

É possível que a maior mortalidade nestes pacientes em nosso estudo esteja relacionada com o fato de a LRA e a TSR já representarem um quadro clínico mais complexo e grave, não justificado apenas pela candidemia, mas que esta seria mais um fator contribuidor em um cenário clínico já desfavorável. Mais estudos avaliando de forma específica este grupo de pacientes poderiam auxiliar a responder de forma mais esclarecedora tais questionamentos.

Em nosso estudo, apesar de não haver associação estatisticamente significativa entre o foco de candidemia e a ocorrência de maior mortalidade em 30 dias, verificamos que dos pacientes que apresentaram candidemia com foco em trato gastrointestinal, 69,2% evoluíram para óbito. Isso pode estar relacionado principalmente com a gravidade dos casos, a presença de múltiplos fatores comórbidos nestes paciente e a dificuldade, muitas vezes, de evacuação do foco infeccioso. Karacaer et al encontrou taxa de mortalidade por candidemia maior nos pacientes que foram submetidos à cirurgia abdominal, chegando a 92,8% (119).

Em relação às espécies de *Candida* isoladas, no presente estudo houve aumento da proporção de espécies não albicans de 2021 para 2022, que já eram predominantes quando comparados grupos albicans e não albicans, achado similar ao encontrado por outros estudos. Achado similar ao encontrado em outro estudo, que detectou maior prevalência de espécies não-albicans em toda a amostra, citando ainda que estudos prévios haviam também evidenciado maior prevalência de espécies não albicans na América do Sul e na Ásia – mas não na Europa e na Austrália, onde a espécie albicans segue predominando (116).

Na avaliação do perfil de sensibilidade, não houve diferença entre as taxas de resistência de fluconazol entre os anos de 2021 e 2022, sendo que 82,19% dos isolados eram sensíveis ao fluconazol. Nosso primeiro antifúngico mais usado foi uma equinocandina (sendo a anidulafungina o medicamento de escolha na instituição),

para a qual não foram registrados casos de resistência. Houve descalonamento em cerca de 50% dos casos, na maioria, para fluconazol, conforme teste de sensibilidade liberado posteriormente.

Estudo prévio realizado no HCPA (127) avaliando a incidência de candidemia no período de janeiro a agosto de 2019 encontrou prevalência de *Candida albicans* em 42% das amostras e espécies não-albicans em 58%; neste estudo, o complexo *Candida parapsilosis* foi a espécie mais frequente (38%).

Em uma pesquisa realizada por Medeiros et al. (127), foi avaliada a epidemiologia e os fatores prognósticos da candidemia em um hospital terciário do Nordeste do Brasil no período de 2011 a 2016. As espécies mais prevalentes foram *Candida albicans* (35,3%), *Candida tropicalis* (27,4%), *Candida parapsilosis* (21,6%) e *Candida glabrata* (11,8%), mostrando predomínio de espécies não albicans.

Entre estudos que trazem dados referentes ao período pandêmico, alguns demonstraram maior incidência de espécies albicans, seguida por parapsilosis e glabrata (114,128). Segundo Bayona et al., *Candida auris* deslocou as outras espécies de *Candida*, tornando-se a espécie de fungo mais isolada em hemoculturas desde o início da pandemia de SARS-CoV-2, a qual atribuem à superlotação das UTIs, carga de trabalho e flexibilização de medidas (129). Nós não encontramos nenhum caso de *Candida auris*; mas o seu exponencial aparecimento em outros serviços de saúde deve servir de alerta para o monitoramento microbiológico de nossa instituição.

Quando focamos na avaliação da qualidade do tratamento, encontramos que 45,83% dos pacientes avaliados realizaram fundo de olho para diagnóstico de endoftalmite após diagnóstico de Candidemia e 63,89% realizaram ecocardiograma buscando sinais de endocardite; nenhum paciente teve identificada alteração na fundoscopia, mas 6 pacientes tiveram diagnóstico de endocardite no ecocardiograma. A porcentagem na literatura de casos de endoftalmite identificados após screening em pacientes com candidemia é menor que 1% (90); alguns guidelines, como o divulgado recentemente pela Sociedade Americana de Oftalmologia (90), têm questionado o real benefício do screening oftalmológico em todos os casos de candidemia, visto que, além da baixa porcentagem de casos identificados, não costuma haver terapia adicional após o diagnóstico de endoftalmite.

A orientação europeia atual suporta moderadamente uma recomendação de ecocardiograma em todos os pacientes para excluir endocardite (89). Uma coorte prospectiva de 187 pacientes mostrou que pelo menos 4,2% dos pacientes com

candidemia têm endocardite infecciosa por *Candida*. Dessa forma, recomendam fortemente a realização de ecocardiograma devido à natureza inicialmente oculta da endocardite por *Candida* (130). O ecocardiograma pode ser realizado por via transtorácica, mas deve ser complementada por transesofágico se o exame transtorácica for negativo e restarem dúvidas diagnósticas (35).

Em relação ao tempo para início do tratamento com antifúngico, verificamos que a grande maioria dos pacientes iniciaram tratamento apenas após a divulgação do crescimento de leveduras na hemocultura, ou seja, apenas após a indicação laboratorial do diagnóstico de candidemia. Não encontramos diferença significativa entre os diferentes *timings* para iniciar o tratamento e a ocorrência de maior mortalidade. Mas cabe aqui ressaltar que a suspeição clínica para infecção invasiva por candidemia é baixa em nossa instituição, haja visto o pequeno número de pacientes que iniciaram tratamento empírico diante de suspeita clínica de candidemia invasiva. Possivelmente o tratamento empírico com base na alta suspeição clínica pudesse ajudar a melhorar o prognóstico desses pacientes. A literatura atual não assume posição definitiva em relação ao tratamento empírico pois não há estudos que tenham conseguido concluir se tal reduz mortalidade e ainda há também em discussão a questão de que o tratamento empírico poderia aumentar as taxas de resistência aos antifúngicos (79,81). Escores como o *Candida Score* podem ser utilizados para predição do risco, no entanto o seu uso é limitado devido ao baixo valor preditivo positivo (16%) (131,132). A literatura parece concordar na instituição de antifúngicos de forma empírica nos casos de choque séptico e disfunção de múltiplos órgãos que apresentam mais de um sítio extra-abdominal com colonização por *Candida* (131).

Identificamos que na maioria dos casos avaliados houve retirada de cateteres venosos; a remoção dos dispositivos está sempre indicada nos casos de infecção de corrente sanguínea associada a cateter, mas tem sua indicação questionável diante da candidemia originada de outros sítios (89,133). Na literatura está estabelecido que a retirada precoce dos cateteres está associada a melhores desfechos. Em nosso estudo, observamos que a maior parte dos pacientes submetidos a retirada de cateter o fizeram nas primeiras 24hs após o diagnóstico.

Importantes sociedades de infectologia, como ESCMID e IDSA, recomendam a coleta de hemoculturas de seguimento a fim de garantir a erradicação da infecção, sendo a recomendação mais recente coletar hemoculturas diariamente até negativação (63,89); nosso estudo mostrou que uma grande parte dos casos tiveram

hemoculturas de seguimento coletadas, mas apenas uma pequena porcentagem o fez com a frequência preconizada pelas diretrizes. Devido aos custos relacionados à coleta diária de hemoculturas, uma alternativa a ser discutida e estudada seria a repetição dos culturais em intervalos maiores que diariamente, com objetivo de reduzir os gastos no tratamento de candidemias e manter acompanhamento relativamente adequado da erradicação da infecção.

Os principais antifúngicos recomendados para tratamento de candidemia são o fluconazol e as equinocandinas; atualmente, conforme o que consta nas diretrizes da ESCMID e da IDSA, há uma preferência pelas equinocandina (63,89); neste quesito, nosso estudo demonstrou que a escolha de antifúngico geralmente foi adequada, pois a terapia inicial, na maioria dos casos, foi realizada com equinocandinas (sendo que o segundo antifúngico mais prescrito foi o fluconazol), apesar de não termos demonstrado associação com menor mortalidade. Cabe destacar que nos casos em que houve troca de antifúngico, a principal causa foi o descalonamento da terapia para fluconazol conforme teste de sensibilidade aos antimicrobianos, o qual é uma medida amplamente recomendada pelos guidelines. Diante dos resultados do perfil de sensibilidade evidenciado em nosso estudo, outra questão que poderia ser abordada seria a utilização do fluconazol como antifúngico de primeira linha em nossa instituição, já que encontramos mais de 80% das espécies de *Candida* isoladas como sendo sensíveis ao fluconazol. O medicamento poderia ser indicado naqueles casos de pacientes considerados com estabilidade clínica e mantido até liberação de cultura. Tal medida, além de estar de acordo com o perfil de sensibilidade encontrado em nosso estudo, também poderia reduzir encargos financeiros do tratamento, promovendo uso racional dos recursos.

No nosso estudo, o EQUAL score não teve boa acurácia para predição de mortalidade em 30 dias. Analisando a literatura disponível, Huang et al. (101) demonstrou que um ponto de corte <10 pontos estava associado a maior mortalidade em 30 dias e Leepattarakit et al. (102) evidenciou que o escore teria predição independente de mortalidade em 30 dias. Por fim, estudo conduzido por Zakhem et al. mostrou que um escore EQUAL elevado estava associado a menor mortalidade em pacientes portadores de cateter venoso central, porém não foi preditor de mortalidade no subgrupo de pacientes sem cateter venoso central (87). O objetivo inicial do escore quando desenvolvido não foi prever mortalidade, mas sim ser um indicador de qualidade institucional e que poderia ser difundido para reforçar a

necessidade de utilização de um “*bundle of care*” para tratamento de candidemia, ou seja, medidas que isoladamente podem não fazer diferença, mas que quando usadas em conjunto são benéficas para o diagnóstico e tratamento do paciente.

Diante dos resultados obtidos, consideramos que o manejo realizado em nossa instituição não está totalmente de acordo com as recomendações das diretrizes; itens como o monitoramento através de hemoculturas seriadas, o descalonamento guiado por cultura e a realização de fundoscopia estão subótimos em relação ao recomendado. Ponderamos que a avaliação do EQUAL score em nossa instituição como uma ferramenta para medir a qualidade do tratamento deve ser considerada importante, mas vista com cautela, uma vez que para atingir pontuação ótima, há necessidade de lançar mão de medidas que podem nos ser dispendiosas e de pouca probabilidade de mudança de conduta, como a realização de fundoscopia para todos os pacientes. O uso de fluconazol como tratamento inicial no nosso meio, onde temos uma taxa de mais de 80% de sensibilidade a este antifúngico também pode ser uma medida a ser considerada. Entretanto, a avaliação do EQUAL score traz um olhar importante para o tratamento da candidemia na nossa instituição e a avaliação dos dados obtidos podem auxiliar na otimização do tratamento e cuidados em saúde oferecidos aos nossos pacientes e encorajar também outras instituições a realizarem a avaliação de seus serviços.

Entendemos que nosso estudo apresenta algumas limitações. Embora as populações estudadas tenham sido de adultos, com média de idade semelhante, o número de pacientes na amostra em cada estudo para comparação foi muito diferente e, principalmente, nós não coletamos dados que avaliaram diretamente internação na UTI. Também não avaliamos o uso de antimicrobianos de amplo espectro, uso prévio de antifúngicos ou corticoesteroides, os quais se sabe podem propiciar alteração de microbiota e predisposição a infecções fúngicas invasivas. Por fim, embora nosso estudo tenha sido realizado em hospital terciário de alta complexidade, que apresentou imensa demanda de internações de pacientes com COVID-19 moderado a grave, os dados nos servem especialmente para documentação, melhorias intra-institucionais e para direcionamento de futuros estudos. Não coletamos dados comparativos entre o período pré-pandêmico, o qual poderia resultar em significativas diferenças de incidência de candidemia e características microbiológicas das espécies isoladas.

## 8. CONCLUSÃO

A mortalidade encontrada em nosso estudo foi semelhante ao encontrado por outros estudos – embora tenhamos que avaliar esse dado com bastante cautela, tendo em vista que nem todos os estudos usaram mortalidade em 30 dias. Nós optamos por utilizar análises também com mortalidade em 30 dias após o diagnóstico da candidemia (e não apenas intra-hospitalar), pois aquela parece representar de forma mais fidedigna a mortalidade como consequência do episódio de candidemia.

Nosso estudo reforça alguns fatores de risco já conhecidos para desenvolvimento de candidemia e a imensa maioria dos pacientes os apresentavam; isso reforça que seja mais importante os fatores de risco compartilhados entre esses pacientes do que o motivo pelo qual internaram.

A avaliação prognóstica com estratificação de risco pode ser útil para a redução da morbimortalidade associada à candidemia. Em pacientes com alto risco de desfechos desfavoráveis, por exemplo, ponderamos que é necessário realizar abordagem de foco mais precoce, investigar a presença de infecção metastática, instituir terapia com uma equinocandina em dose adequada e considerar tempo mais prolongado de tratamento conforme resposta clínica. Pacientes de baixo risco, em contrapartida, poderiam realizar início de terapia com menor espectro ou descalonamento da terapia antifúngica com maior segurança.

Embora pacientes que tiveram SRAG por COVID-19 tenham sido uma população de maior risco a desenvolver infecções fúngicas invasivas, por compartilharem fatores de risco já bem estabelecidos para o desenvolvimento de candidemia, os episódios de candidemia não foram mais frequentes ou mais letais em pacientes com COVID-19.

Por fim, nosso trabalho traz de maneira pioneira um estudo do perfil clínico-epidemiológico, de mortalidade, fatores de risco e desfechos, além de resistência das candidemias em um hospital universitário, terciário no sul do Brasil que foi referência para atendimento de pacientes com COVID-19. A partir dos dados compilados, esperamos publicar para comunidade médica os achados a fim de divulgar o perfil encontrado, otimizar o tratamento e promover o uso racional dos recursos.



## **9. PERSPECTIVAS FUTURAS**

Diante dos resultados encontrados em nosso estudo, fazem parte das perspectivas futuras deste trabalho a elaboração de dois artigos científicos para publicação; o primeiro abrangendo a descrição clínico-epidemiológica e comparação das candidemias na nossa instituição nos anos de 2021 e 2022, com a análise dos fatores de risco e mortalidade em ano de pandemia do COVID-19 e pós pandemia. O segundo artigo será a respeito do perfil de sensibilidade das Candidas encontradas no nosso hospital no período estudado, com enfoque nas características microbiológicas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48:503-535.
1. Brandt ME, Lockhart SR. Recent Taxonomic Developments with *Candida* and Other Opportunistic Yeasts. *Curr Fungal Infect Rep*. 1º de setembro de 2012;6(3):170–7.
  2. Barnett JA, Payne RW, Yarrow D. *Yeasts: characteristics and identification*. 1990;
  3. Wing EJ, Schiffman FJ. *Cecil Essentials of Medicine E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2021.
  4. Brown GD, Denning DW, Levitz SM. Tackling human fungal infections. Vol. 336, *Science*. American Association for the Advancement of Science; 2012. p. 647–647.
  5. Netea MG, Joosten LA, Van Der Meer JW, Kullberg BJ, Van De Veerdonk FL. Immune defence against *Candida* fungal infections. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(10):630–42.
  6. Guinea J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:5–10.
  7. Lockhart SR, Iqbal N, Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, Bolden CB, et al. Species identification and antifungal susceptibility testing of *Candida* bloodstream isolates from population-based surveillance studies in two US cities from 2008 to 2011. *J Clin Microbiol*. 2012;50(11):3435–42.
  8. Bassetti M, Righi E, Costa A, Fasce R, Molinari MP, Rosso R, et al. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMC Infect Dis*. 2006;6(1):1–6.
  9. Pfaller MA, Diekema DJ, Turnidge JD, Castanheira M, Jones RN. Twenty years of the SENTRY antifungal surveillance program: results for *Candida* species from 1997–2016. *Em: Open forum infectious diseases*. Oxford University Press US; 2019. p. S79–94.
  10. Silva S, Negri M, Henriques M, Oliveira R, Williams DW, Azeredo J. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Microbiol Rev*. 2012;36(2):288–305.
  11. Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, Lyon GM, Arthington-Skaggs BA, Mirza SA, et al. Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *J Clin Microbiol*. 2004;42(4):1519–27.
  12. Trofa D, Gácsér A, Nosanchuk JD. *Candida parapsilosis*, an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(4):606–25.
  13. Sullivan DJ, Moran GP, Coleman DC. *Candida dubliniensis*: ten years on. *FEMS Microbiol Lett*. 2005;253(1):9–17.
  14. Colombo AL, Guimarães T, Silva LR, de Almeida Monfardini LP, Cunha AKB, Rady P, et al. Prospective observational study of candidemia in Sao Paulo, Brazil: incidence rate, epidemiology, and predictors of mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(5):570–6.
  15. Gomez-Gaviria M, Mora-Montes HM. Current aspects in the biology, pathogeny, and treatment of *Candida krusei*, a neglected fungal pathogen. *Infect Drug Resist*. 2020;13:1673.
  16. Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, Farooqi J, Chowdhary A, Govender NP, et al. Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. *Clin Infect Dis*. 2017;64(2):134–40.
  17. Zhai B, Ola M, Rolling T, Tosini NL, Joshowitz S, Littmann ER, et al. High-resolution mycobiota analysis reveals dynamic intestinal translocation preceding invasive candidiasis. *Nat Med*. janeiro de 2020;26(1):59–64.
  18. d'Enfert C, Kaune AK, Alaban LR, Chakraborty S, Cole N, Delavy M, et al. The impact of the Fungus-Host-Microbiota interplay upon *Candida albicans* infections: current knowledge and new perspectives. *FEMS Microbiol Rev*. 5 de maio de 2021;45(3):fuaa060.
  19. Polke M, Hube B, Jacobsen ID. *Candida* survival strategies. *Adv Appl Microbiol*.

- 2015;91:139–235.
20. Poulain D. *Candida albicans*, plasticity and pathogenesis. *Crit Rev Microbiol*. junho de 2015;41(2):208–17.
  21. Koh AY, Köhler JR, Coggshall KT, Van Rooijen N, Pier GB. Mucosal damage and neutropenia are required for *Candida albicans* dissemination. *PLoS Pathog*. 8 de fevereiro de 2008;4(2):e35.
  22. Papon N, Bougnoux ME, d’Enfert C. Tracing the Origin of Invasive Fungal Infections. *Trends Microbiol*. abril de 2020;28(4):240–2.
  23. Pereira R, Dos Santos Fontenelle RO, de Brito EHS, de Morais SM. Biofilm of *Candida albicans*: formation, regulation and resistance. *J Appl Microbiol*. julho de 2021;131(1):11–22.
  24. Taff HT, Mitchell KF, Edward JA, Andes DR. Mechanisms of *Candida* biofilm drug resistance. *Future Microbiol*. outubro de 2013;8(10):1325–37.
  25. Hawser SP, Douglas LJ. Resistance of *Candida albicans* biofilms to antifungal agents in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. setembro de 1995;39(9):2128–31.
  26. Chandra J, Kuhn DM, Mukherjee PK, Hoyer LL, McCormick T, Ghannoum MA. Biofilm formation by the fungal pathogen *Candida albicans*: development, architecture, and drug resistance. *J Bacteriol*. setembro de 2001;183(18):5385–94.
  27. Chandra J, McCormick TS, Imamura Y, Mukherjee PK, Ghannoum MA. Interaction of *Candida albicans* with adherent human peripheral blood mononuclear cells increases *C. albicans* biofilm formation and results in differential expression of pro- and anti-inflammatory cytokines. *Infect Immun*. maio de 2007;75(5):2612–20.
  28. Uppuluri P, Chaturvedi AK, Srinivasan A, Banerjee M, Ramasubramaniam AK, Köhler JR, et al. Dispersion as an important step in the *Candida albicans* biofilm developmental cycle. *PLoS Pathog*. 26 de março de 2010;6(3):e1000828.
  29. Fauci AS. *Harrison’s principles of internal medicine*. McGraw-Hill Education; 2015.
  30. Choi JH, Lee CG, Lim YJ, Kang HW, Lim CY, Choi JS. Prevalence and risk factors of esophageal candidiasis in healthy individuals: a single center experience in Korea. *Yonsei Med J*. 2013;54(1):160–5.
  31. Takahashi Y, Nagata N, Shimbo T, Nishijima T, Watanabe K, Aoki T, et al. Long-term trends in esophageal candidiasis prevalence and associated risk factors with or without HIV infection: lessons from an endoscopic study of 80,219 patients. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133589.
  32. Erden A, Fitoz S, Karagülle T, Tükel S, Akyar S. Radiological findings in the diagnosis of genitourinary candidiasis. *Pediatr Radiol*. 2000;30(12):875–7.
  33. Odabasi Z, Mert A. *Candida* urinary tract infections in adults. *World J Urol*. novembro de 2020;38(11):2699–707.
  34. Kontoyiannis DP, Reddy BT, Torres HA, Luna M, Lewis RE, Tarrand J, et al. Pulmonary candidiasis in patients with cancer: an autopsy study. *Clin Infect Dis*. 2002;34(3):400–3.
  35. 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;62(4):e1–50.
  36. Baddley JW, Benjamin DK, Patel M, Miró J, Athan E, Barsic B, et al. *Candida* infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1º de julho de 2008;27(7):519–29.
  37. Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K, Madec Y, Denoeud-Ndam L, Wolff M, et al. Worrisome trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002–2010). *Intensive Care Med*. 2014;40(9):1303–12.
  38. Conde-Rosa A, Amador R, Pérez-Torres D, Colón E, Sánchez-Rivera C, Nieves-Plaza M, et al. Candidemia distribution, associated risk factors, and attributed mortality at a university-based medical center. *P R Health Sci J*. 2010;29(1):26.
  39. Poissy J, Damonti L, Bignon A, Khanna N, Von Kietzell M, Boggian K, et al. Risk factors for candidemia: a prospective matched case-control study. *Crit Care*. 2020;24(1):1–11.
  40. Tsay SV, Mu Y, Williams S, Epton E, Nadle J, Bamberg WM, et al. Burden of

- Candidemia in the United States, 2017. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 3 de dezembro de 2020;71(9):e449–53.
41. Pfaller MA, Diekema D. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(1):133–63.
  42. Bergamasco MD, Garnica M, Colombo AL, Nucci M. Epidemiology of candidemia in patients with hematologic malignancies and solid tumours in Brazil. *Mycoses.* 2013;56(3):256–63.
  43. Vidya KM, Rao UK, Nittayananta W, Liu H, Owotade FJ. Oral mycoses and other opportunistic infections in HIV: therapy and emerging problems—a workshop report. *Oral Dis.* 2016;22:158–65.
  44. Klingspor L, Tortorano AM, Peman J, Willinger B, Hamal P, Sendid B, et al. Invasive *Candida* infections in surgical patients in intensive care units: a prospective, multicentre survey initiated by the European Confederation of Medical Mycology (ECMM)(2006–2008). *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(1):87–e1.
  45. da Silva RB, Neves RP, Hinrichsen SL, de Lima-Neto RG. Candidemia in a public hospital in Northeastern Brazil: Epidemiological features and risk factors in critically ill patients. *Rev Iberoam Micol.* 2019;36(4):181–5.
  46. Mattos K, Rodrigues LC, Oliveira KMP de, Diniz PF, Marques LI, Araujo AA, et al. Variability in the clinical distributions of *Candida* species and the emergence of azole-resistant non-*Candida albicans* species in public hospitals in the Midwest region of Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2017;50:843–7.
  47. Candidíase sistêmica [Internet]. Ministério da Saúde. [citado 31 de janeiro de 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/candidiase-sistematica/candidiase-sistematica>
  48. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 12 de setembro de 2020;71(6):1367–76.
  49. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am.* maio de 2013;56(9):1284–92.
  50. Thorn JL, Gilchrist KB, Sobonya RE, Gaur NK, Lipke PN, Klotz SA. Postmortem candidaemia: marker of disseminated disease. *J Clin Pathol.* abril de 2010;63(4):337–40.
  51. Nguyen MH, Wissel MC, Shields RK, Salomoni MA, Hao B, Press EG, et al. Performance of *Candida* real-time polymerase chain reaction,  $\beta$ -D-glucan assay, and blood cultures in the diagnosis of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* maio de 2012;54(9):1240–8.
  52. Chakrabarti A, Mohamed N, Capparella MR, Townsend A, Sung AH, Yura R, et al. The Role of Diagnostics-Driven Antifungal Stewardship in the Management of Invasive Fungal Infections: A Systematic Literature Review. *Open Forum Infect Dis.* julho de 2022;9(7):ofac234.
  53. Diekema D, Arbefeville S, Boyken L, Kroeger J, Pfaller M. The changing epidemiology of healthcare-associated candidemia over three decades. *Diagn Microbiol Infect Dis.* maio de 2012;73(1):45–8.
  54. Pfaller MA, Rhomberg PR, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. Isavuconazole, micafungin, and 8 comparator antifungal agents’ susceptibility profiles for common and uncommon opportunistic fungi collected in 2013: temporal analysis of antifungal drug resistance using CLSI species-specific clinical breakpoints and proposed epidemiological cutoff values. *Diagn Microbiol Infect Dis.* agosto de 2015;82(4):303–13.
  55. Ying Y, Zhang J, Huang SB, Liu FD, Liu JH, Zhang J, et al. Fluconazole susceptibility of 3,056 clinical isolates of *Candida* species from 2005 to 2009 in a tertiary-care hospital. *Indian J Med Microbiol.* setembro de 2015;33(3):413–5.
  56. Arendrup MC, Patterson TF. Multidrug-Resistant *Candida*: Epidemiology, Molecular Mechanisms, and Treatment. *J Infect Dis.* 15 de agosto de 2017;216(suppl\_3):S445–51.

57. Xiao M, Fan X, Chen SCA, Wang H, Sun ZY, Liao K, et al. Antifungal susceptibilities of *Candida glabrata* species complex, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* species complex and *Candida tropicalis* causing invasive candidiasis in China: 3 year national surveillance. *J Antimicrob Chemother.* março de 2015;70(3):802–10.
58. Demirci-Duarte S, Arikan-Akdagli S, Gülmez D. Species distribution, azole resistance and related molecular mechanisms in invasive *Candida parapsilosis* complex isolates: Increase in fluconazole resistance in 21 years. *Mycoses.* agosto de 2021;64(8):823–30.
59. Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, García-Cabrera E, Ruiz Pérez de Pipaón M, Hernández-Caballero C, Aznar-Martín J, et al. Risk Factors for Fluconazole-Resistant Candidemia. *Antimicrob Agents Chemother.* agosto de 2010;54(8):3149–54.
60. Vallabhaneni S, Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, Schaffner W, Beldavs ZG, et al. Epidemiology and Risk Factors for Echinocandin Nonsusceptible *Candida glabrata* Bloodstream Infections: Data From a Large Multisite Population-Based Candidemia Surveillance Program, 2008-2014. *Open Forum Infect Dis.* dezembro de 2015;2(4):ofv163.
61. Aldardeer NF, Albar H, Al-Attas M, Eldali A, Qutub M, Hassanien A, et al. Antifungal resistance in patients with Candidaemia: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 17 de janeiro de 2020;20(1):55.
62. Pristov KE, Ghannoum MA. Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide. *Clin Microbiol Infect.* 1º de julho de 2019;25(7):792–8.
63. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 de fevereiro de 2016;62(4):409–17.
64. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Merelli M, Trucchi C, Cecilia T, et al. A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med.* junho de 2014;40(6):839–45.
65. Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, García-Cabrera E, Ruiz Pérez de Pipaón M, Hernández-Caballero C, Lepe-Jiménez JA. Impact on hospital mortality of catheter removal and adequate antifungal therapy in *Candida* spp. bloodstream infections. *J Antimicrob Chemother.* janeiro de 2013;68(1):206–13.
66. Mellinghoff SC, Hoenigl M, Koehler P, Kumar A, Lagrou K, Lass-Flörl C, et al. EQUAL *Candida* Score: An ECMM score derived from current guidelines to measure QUALity of Clinical *Candida*emia Management. *Mycoses.* maio de 2018;61(5):326–30.
67. Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, Sobel J, Edwards JE, Hadley S, et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 de maio de 2003;36(10):1221–8.
68. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent JL, Extended Prevalence of Infection in ICU Study (EPIC II) Group of Investigators. *Candida* bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med.* abril de 2011;39(4):665–70.
69. Charlier C, Hart E, Lefort A, Ribaud P, Dromer F, Denning DW, et al. Fluconazole for the management of invasive candidiasis: where do we stand after 15 years? *J Antimicrob Chemother.* março de 2006;57(3):384–410.
70. Papadimitriou-Olivgeris M, Spiliopoulou A, Fligou F, Tsiata E, Kolonitsiou F, Nikolopoulou A, et al. Risk factors for isolation of fluconazole and echinocandin non-susceptible *Candida* species in critically ill patients. *J Med Microbiol.* agosto de 2021;70(8).
71. Tortorano AM, Prigitano A, Morroni G, Brescini L, Barchiesi F. Candidemia: Evolution of Drug Resistance and Novel Therapeutic Approaches. *Infect Drug Resist.* 2021;14:5543–53.
72. Fortún J, Gioia F. Invasive candidiasis in the neutropenic patient. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter.* setembro de 2017;30 Suppl 1:22–5.
73. Epelbaum O, Chasan R. Candidemia in the Intensive Care Unit. *Clin Chest Med.*

- setembro de 2017;38(3):493–509.
74. Dib RW, Hachem R, Chaftari AM, Raad I. Appropriate Duration of Intravenous Treatment of Candidemia and Timing of Step Down to Oral Therapy in Non-neutropenic Patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2018;10(1):e2018028.
  75. Husni R, Chrabieh R, Dib RW, Vazquez J, Guimaraes T, Fernández A, et al. Timing for Step-Down Therapy of Candidemia in Non-Neutropenic Patients: An International Multi-Center Study. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2021;13(1):e2021031.
  76. Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Gariup G, Fernández-Ruiz M, López Cortés LE, Cuervo G, et al. Early Stepdown From Echinocandin to Fluconazole Treatment in Candidemia: A Post Hoc Analysis of Three Cohort Studies. *Open Forum Infect Dis.* junho de 2021;8(6):ofab250.
  77. Chen D, Wan X, Kruger E, Chen C, Yue X, Wang L, et al. Cost-effectiveness of de-escalation from micafungin versus escalation from fluconazole for invasive candidiasis in China. *J Med Econ.* 4 de março de 2018;21(3):301–7.
  78. Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ, Bow EJ, Hadley S, León C, Nucci M, et al. Early treatment of candidemia in adults: a review. *Med Mycol.* fevereiro de 2011;49(2):113–20.
  79. Savage RD, Fowler RA, Rishu AH, Bagshaw SM, Cook D, Dodek P, et al. The Effect of Inadequate Initial Empiric Antimicrobial Treatment on Mortality in Critically Ill Patients with Bloodstream Infections: A Multi-Centre Retrospective Cohort Study. *PloS One.* 2016;11(5):e0154944.
  80. Fernandez J, Erstad BL, Petty W, Nix DE. Time to positive culture and identification for *Candida* blood stream infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* agosto de 2009;64(4):402–7.
  81. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galván B, Blanco A, Castro C, et al. Usefulness of the “*Candida* score” for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med.* maio de 2009;37(5):1624–33.
  82. Eggimann P, Pittet D. *Candida* colonization index and subsequent infection in critically ill surgical patients: 20 years later. *Intensive Care Med.* 1º de outubro de 2014;40(10):1429–48.
  83. Agvald-Ohman C, Klingspor L, Hjelmqvist H, Edlund C. Invasive candidiasis in long-term patients at a multidisciplinary intensive care unit: *Candida* colonization index, risk factors, treatment and outcome. *Scand J Infect Dis.* 2008;40(2):145–53.
  84. Ripoli A, Sozio E, Sbrana F, Bertolino G, Pallotto C, Cardinali G, et al. Personalized machine learning approach to predict candidemia in medical wards. *Infection.* outubro de 2020;48(5):749–59.
  85. Capoor MR, Subudhi CP, Collier A, Bal AM. Antifungal stewardship with an emphasis on candidaemia. *J Glob Antimicrob Resist.* dezembro de 2019;19:262–8.
  86. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am.* abril de 2012;54(8):1110–22.
  87. El Zakhem A, El Eid R, Istambouli R, Tamim H, Kanj SS. The Utility of EQUAL *Candida* Score in Predicting Mortality in Patients with Candidemia. *J Fungi Basel Switz.* 27 de fevereiro de 2022;8(3):238.
  88. Mellinghoff SC, Hartmann P, Cornely FB, Knauth L, Köhler F, Köhler P, et al. Analyzing candidemia guideline adherence identifies opportunities for antifungal stewardship. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* agosto de 2018;37(8):1563–71.
  89. Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bille J, Donnelly JP, et al. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* dezembro de 2012;18 Suppl 7:9–18.
  90. Breazzano MP, Bond JB, Bearely S, Kim DH, Donahue SP, Lum F, et al. American Academy of Ophthalmology Recommendations on Screening for Endogenous *Candida*

- Endophthalmitis. *Ophthalmology*. janeiro de 2022;129(1):73–6.
91. Tacke D, Koehler P, Cornely OA. Fungal endocarditis. *Curr Opin Infect Dis*. dezembro de 2013;26(6):501.
  92. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2007;356(24):2472–82.
  93. Micafungin versus Caspofungin for Treatment of Candidemia and Other Forms of Invasive Candidiasis | *Clinical Infectious Diseases* | Oxford Academic [Internet]. [citado 31 de janeiro de 2023]. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/45/7/883/543039>
  94. Bassetti M, Giacobbe DR, Vena A, Wolff M. Diagnosis and Treatment of Candidemia in the Intensive Care Unit. *Semin Respir Crit Care Med*. agosto de 2019;40(4):524–39.
  95. Chaves F, Garnacho-Montero J, Del Pozo JL, Bouza E, Capdevila JA, de Cueto M, et al. Diagnosis and treatment of catheter-related bloodstream infection: Clinical guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and (SEIMC) and the Spanish Society of Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). *Med Intensiva*. fevereiro de 2018;42(1):5–36.
  96. Xiao Z, Wang Q, Zhu F, An Y. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility and mortality risk factors of candidemia among critically ill patients: a retrospective study from 2011 to 2017 in a teaching hospital in China. *Antimicrob Resist Infect Control*. 29 de maio de 2019;8:89.
  97. Ulu Kilic A, Alp E, Cevahir F, Ture Z, Yozgat N. Epidemiology and cost implications of candidemia, a 6-year analysis from a developing country. *Mycoses*. março de 2017;60(3):198–203.
  98. Labelle AJ, Micek ST, Roubinian N, Kollef MH. Treatment-related risk factors for hospital mortality in *Candida* bloodstream infections. *Crit Care Med*. novembro de 2008;36(11):2967–72.
  99. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med*. maio de 2009;37(5):1612–8.
  100. Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, Zaragoza O, Aguado JM, Zaragoza R, et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. abril de 2014;20(4):O245-254.
  101. Huang HY, Lu PL, Wang YL, Chen TC, Chang K, Lin SY. Usefulness of EQUAL *Candida* Score for predicting outcomes in patients with candidaemia: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. novembro de 2020;26(11):1501–6.
  102. Leepattarakit T, Tulyaprawat O, Vongseenin C, Rujirachun P, Wattanachayakul P, Phichinitikorn P, et al. EQUAL *Candida* score, an effective tool for predicting the outcomes of *Candida tropicalis* candidaemia: A retrospective cohort study. *Mycoses*. 2022;65(4):473–80.
  103. Bhatt K, Agolli A, Patel MH, Garimella R, Devi M, Garcia E, et al. High mortality co-infections of COVID-19 patients: mucormycosis and other fungal infections. *Discoveries*. 9(1):e126.
  104. Kayaaslan B, Eser F, Kaya Kalem A, Bilgic Z, Asilturk D, Hasanoglu I, et al. Characteristics of candidemia in COVID-19 patients; increased incidence, earlier occurrence and higher mortality rates compared to non-COVID-19 patients. *Mycoses*. setembro de 2021;64(9):1083–91.
  105. Casalini G, Giacomelli A, Ridolfo A, Gervasoni C, Antinori S. Invasive Fungal Infections Complicating COVID-19: A Narrative Review. *J Fungi Basel Switz*. 29 de outubro de 2021;7(11):921.
  106. Galang-De Leon WAM, Buensalido JAL. Prevalence of Empiric Antibacterial Therapy, Community-Acquired Bacterial Superinfection, and Antibiotic-Associated Adverse Reactions among Patients with COVID-19 Pneumonia Admitted in Makati Medical Center

- from March 2020 to March 2021. *Infect Chemother.* junho de 2022;54(2):266–74.
107. Arastehfar A, Ünal N, Hoşbul T, Alper Özarslan M, Sultan Karakoyun A, Polat F, et al. Candidemia Among Coronavirus Disease 2019 Patients in Turkey Admitted to Intensive Care Units: A Retrospective Multicenter Study. *Open Forum Infect Dis.* abril de 2022;9(4):ofac078.
  108. Seagle EE, Jackson BR, Lockhart SR, Georgacopoulos O, Nunnally NS, Roland J, et al. The Landscape of Candidemia During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Clin Infect Dis.* 1º de março de 2022;74(5):802–11.
  109. Routsis C, Meletiadis J, Charitidou E, Gkoufa A, Kokkoris S, Karageorgiou S, et al. Epidemiology of Candidemia and Fluconazole Resistance in an ICU before and during the COVID-19 Pandemic Era. *Antibiot Basel Switz.* 4 de junho de 2022;11(6):771.
  110. Nucci M, Barreiros G, Guimarães LF, Deriquehem VAS, Castiñeiras AC, Nouér SA. Increased incidence of candidemia in a tertiary care hospital with the COVID-19 pandemic. *Mycoses.* fevereiro de 2021;64(2):152–6.
  111. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T, et al. Proposed Modifications to the Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis.* 1º de abril de 2000;30(4):633–8.
  112. Chamis AL, Peterson GE, Cabell CH, Corey GR, Sorrentino RA, Greenfield RA, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with permanent pacemakers or implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation.* 28 de agosto de 2001;104(9):1029–33.
  113. Corp NIS. IBM SPSS statistics for windows, version 25. IBM SPSS Corp Armonk, NY; 2017.
  114. Denny S, Abdolrasouli A, Elamin T, Gonzalo X, Charani E, Patel A, et al. A retrospective multicenter analysis of candidaemia among COVID-19 patients during the first UK pandemic wave. *J Infect.* 2021;82(6):276–316.
  115. Mastrangelo A, Germinario BN, Ferrante M, Frangi C, Li Voti R, Muccini C, et al. Candidemia in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: incidence and characteristics in a prospective cohort compared with historical non-COVID-19 controls. *Clin Infect Dis.* 2021;73(9):e2838–9.
  116. Macauley P, Epelbaum O. Epidemiology and Mycology of Candidaemia in non-oncological medical intensive care unit patients in a tertiary center in the United States: Overall analysis and comparison between non-COVID-19 and COVID-19 cases. *Mycoses.* 2021;64(6):634–40.
  117. Gangneux JP, Dannaoui E, Fekkar A, Luyt CE, Botterel F, De Prost N, et al. Fungal infections in mechanically ventilated patients with COVID-19 during the first wave: the French multicentre MYCOVID study. *Lancet Respir Med.* 2022;10(2):180–90.
  118. Simpson RJ, Lowder TW, Spielmann G, Bigley AB, LaVoy EC, Kunz H. Exercise and the aging immune system. *Ageing Res Rev.* 2012;11(3):404–20.
  119. Karacaer Z, Oncul O, Turhan V, Gorenek L, Ozyurt M. A surveillance of nosocomial candida infections: epidemiology and influences on mortality in intensive care units. *Pan Afr Med J.* 2014;19(1).
  120. Pasqualotto AC, Nedel WL, Machado TS, Severo LC. A comparative study of risk factors and outcome among outpatient-acquired and nosocomial candidaemia. *J Hosp Infect.* 2005;60(2):129–34.
  121. Sychev D, Maya ID, Allon M. Clinical outcomes of dialysis catheter-related candidemia in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(6):1102–5.
  122. Pyrgos V, Ratanavanich K, Donegan N, Veis J, Walsh TJ, Shoham S. Candida bloodstream infections in hemodialysis recipients. *Sabouraudia.* 2009;47(5):463–7.
  123. Censo Brasileiro de Nefrologia [Internet]. [citado 31 de janeiro de 2023]. Disponível em: <https://www.censo-sbn.org.br/censosAnteriores>
  124. Muderris T, Kaya S, Ormen B, Gokmen AA, Akpınar CV, Gul SY. Mortality and risk factor analysis for Candida blood stream infection: A three-year retrospective study. *J Mycol Médicale.* 2020;30(3):101008.
  125. Bucuvic EM, Ponce D, Balbi AL. Fatores de risco para mortalidade na lesão renal aguda. *Rev Assoc Médica Bras.* 2011;57:158–63.



126. Balbi AL, Gabriel DP, Barsante RC, Caramori JT, Martin LC, Barreti P. Mortalidade e prognóstico específico em pacientes com insuficiência renal aguda. *Rev Assoc Médica Bras.* dezembro de 2005;51:318–22.
127. Medeiros MAP de, Melo APV de, Bento A de O, Souza LBFC de, Neto F de AB, Garcia JBL, et al. Epidemiology and prognostic factors of nosocomial candidemia in Northeast Brazil: A six-year retrospective study. *PLoS One.* 2019;14(8):e0221033.
128. Agrifoglio A, Cachafeiro L, Figueira JC, Añón JM, de Lorenzo AG. Critically ill patients with COVID-19 and candidaemia: We must keep this in mind. *J Mycol Med.* 2020;30(4):101012.
129. Mulet Bayona JV, Tormo Palop N, Salvador García C, Fuster Escrivá B, Chanzá Aviñó M, Ortega García P, et al. Impact of the SARS-CoV-2 pandemic in candidaemia, invasive aspergillosis and antifungal consumption in a tertiary hospital. *J Fungi.* 2021;7(6):440.
130. Fernández-Cruz A, Cruz Menárguez M, Muñoz P, Pedromingo M, Peláez T, Solís J, et al. The search for endocarditis in patients with candidemia: a systematic recommendation for echocardiography? A prospective cohort. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34:1543–9.
131. Martin-Loeches I, Antonelli M, Cuenca-Estrella M, Dimopoulos G, Einav S, De Waele JJ, et al. ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med.* junho de 2019;45(6):789–805.
132. Juneja D, Jain R, Singh O, Borah AK. Candida Score: a Predictor of Mortality in Patients with Candidemia. *J Assoc Physicians India.* fevereiro de 2022;70(2):11–2.
133. Nucci M, Braga PR, Nouér SA, Anaissie E. Time of catheter removal in candidemia and mortality. *Braz J Infect Dis.* 20 de novembro de 2018;22(6):455–61.