



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM CLÍNICA MÉDICA

BETINA MARIA GIORDANI
GABRIEL AZEREDO MAGALHÃES
TARSILA VIECELI
VICENTE STOLNIK BORGES

ENDOCARDITE FÚNGICA EM PACIENTES COM CANDIDEMIA: INCIDÊNCIA E
FATORES PREDITORES

PORTO ALEGRE, FEVEREIRO DE 2024

BETINA MARIA GIORDANI
GABRIEL AZEREDO MAGALHÃES
TARSILA VIECELI
VICENTE STOLNIK BORGES

ENDOCARDITE FÚNGICA EM PACIENTES COM CANDIDEMIA: INCIDÊNCIA E
FATORES PREDITORES

Trabalho de Conclusão de Residência
apresentado ao Programa de Residência
Médica do Hospital de Clínicas de Porto
Alegre como requisito parcial para a
obtenção do título de especialista em
Clínica Médica

Orientador: Fernando Pivatto Júnior

PORTO ALEGRE, FEVEREIRO DE 2024

CIP - Catalogação na Publicação

GIORDANI, BETINA
ENDOCARDITE FÚNGICA EM PACIENTES COM CANDIDEMIA:
INCIDÊNCIA E FATORES PREDITORES / BETINA GIORDANI. --
2024.
49 f.
Orientador: FERNANDO PIVATTO JÚNIOR.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre, PROGRAMA DE RESIDÊNCIA
MÉDICA, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. INFECTOLOGIA. 2. CARDIOLOGIA. I. PIVATTO JÚNIOR,
FERNANDO, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Dedicamos este trabalho a todos os professores, amigos, colegas, familiares e pacientes que contribuíram para nossa formação.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a nossas famílias, amigos, colegas e professores

RESUMO

Entre as infecções fúngicas invasivas, destaca-se em prevalência a infecção de corrente sanguínea por *Candida sp*, sendo a endocardite Infecciosa (EI) uma das principais complicações, acarretando um aumento significativo na morbimortalidade. Este projeto visa a identificar a incidência e fatores de risco de EI em pacientes com candidemia em um hospital terciário do sul do Brasil. A partir da análise de banco de dados de pacientes com candidemia entre janeiro de 2018 e março de 2023, 288 prontuários médicos foram selecionados, sendo 91 excluídos por não terem realizado um ecocardiograma durante a internação, resultando em 164 prontuários de pacientes hospitalizados que tinham idade superior ou igual a 18 anos, apresentavam o primeiro episódio de candidemia e realizaram ecocardiograma após pelo menos 3 dias da data da primeira hemocultura positiva para *Candida sp*. Dos pacientes incluídos, 43,9% evoluíram para óbito na internação index, enquanto 6,1% foram diagnosticados com EI. Para portadores de Insuficiência Cardíaca Congestiva, foi encontrado um *hazard ratio* (HR) de 3,92 (IC95%: 1,13-13,6), além de um HR de 7,71 (IC95%: 2,22-26,7) para nova hemocultura positiva para *Candida sp* após o clareamento e de um HR de 5,86 (IC95%: 1,60-21,4) para casos de candidemia persistente. O achado de nova insuficiência valvar moderada a grave à ecocardiografia transtorácica atingiu um HR de 9,09 (IC95%: 1,87-44,2), assim como a presença de cateter de hemodiálise de longa permanência obteve um HR de 9,04 (IC95%: 2,32-35,1) e de cateter *Port-a-cath* um HR 10,1 (IC95%: 1,94-52,9). A candidemia por *Candida orthopsilosis* foi associada a um HR de 6,23 (IC95%: 1,75-22,1). Constata-se, portanto, ser de suma relevância o conhecimento da incidência de EI, bem como a identificação de fatores preditivos para o desenvolvimento de tal comorbidade em adultos apresentando o primeiro episódio candidemia, tendo em vista o impacto na expectativa de vida.

Palavras-chave: Candidemia; Endocardite Infecciosa; Incidência.

ABSTRACT

Among invasive fungal infections, Candida sp bloodstream infection is the most common condition. Infectious Endocarditis (IE) is one of its main complications, leading to a significant increase in morbidity and mortality. This project aims to identify the incidence and risk factors of IE caused by candidemia in a tertiary hospital in southern Brazil. Through candidemia databases analysis from January 2018 to March 2023, 288 medical records were selected, of which 91 excluded due to not performing an echocardiogram, resulting in 164 medical records of above 18 year old inpatient presenting their first candidemia episode that performed an echocardiogram at least 3 days after the first positive Candida sp. hemoculture. Of the analyzed sample, 43.9% died in the index hospitalization, while IE was diagnosed in 6.1% of the cases. Congestive heart failure was associated to a hazard ratio (HR) of 3.92 (95%CI: 1.13-13.6), in addition to a HR of 7.71 (95%CI: 2.22-26.7) for a new Candida sp. positive hemoculture after clearance and a HR of 5.86 (95%CI: 1.60-21.4) related to persistent candidemia. The finding of a new moderate to severe valve insufficiency recognized at transthoracic echocardiography was related to a HR of 9.09 (95%CI: 1.87-44.2), as well as the presence of a long-term hemodialysis catheter to a HR of 9.04 (95%CI: 2.32-35.1) and a Port-a-cath catheter to a HR of 10.01 (95%CI: 1.94-52.9). Candidemia caused by Candida orthopsilosis was associated to a HR of 6.23 (95%CI: 1.75-22.1). Therefore, it is of utmost importance the knowledge of IE incidence, as well as its predictive factors identification in adults presenting their first candidemia episode, due to the impact in life expectancy.

Keywords: *Candidemia; Infectious Endocarditis; Incidence.*

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CVC	Cateter venoso central
CDI	Cardiodesfibrilador implantável
DP	Desvio-padrão
EcoTT	Ecocardiografia transtorácica
EcoTE	Ecocardiografia transesofágica
EI	Endocardite infecciosa
EF	Endocardite fúngica
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
ICS	Infecção de corrente sanguínea
IDSA	Intervalo de confiança
IIQ	<i>Infectious Diseases Society of America</i> (inglês)
IC	Intervalo interquartil
MALDI-TOF MS	<i>Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry</i> (inglês)
MIC	Concentração inibitória mínima
PICC	<i>Peripherally inserted central catheter</i> (inglês)
SIDA	Síndrome de imunodeficiência adquirida
UTI	Unidades de terapia intensiva

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos pacientes para o estudo	26
Figura 2 - Sobrevida livre de endocardite nos pacientes com candidemia incluídos no estudo	35
Figura 3 - Sobrevida livre de endocardite fúngica em pacientes com e sem candidemia persistente	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Identificação da amostra	28
Tabela 2 - Índice de comorbidades de Charlson	28
Tabela 3 - Demais comorbidades	29
Tabela 4 - Invasões prévias à candidemia	30
Tabela 5 - Características microbiológicas	31
Tabela 6 - Tratamento instituído	33
Tabela 7 - Endocardite fúngica	34
Tabela 8 - Desfechos	35
Tabela 9 - Fatores preditores de endocardite fúngica	37

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
2.1 Leveduras do gênero <i>Candida</i> sp.	15
2.2 Fatores associados à infecção invasiva por <i>Candida</i> sp.	15
2.3 Aspectos diagnósticos de infecção invasiva por <i>Candida</i> sp.	16
2.4 Tratamento de infecção invasiva por <i>Candida</i> sp.	17
2.5 Complicações associadas à candidemia	18
2.6 Endocardite infecciosa por <i>Candida</i> sp. e incidência	19
2.6.1 Fatores associados	19
2.6.2 Critérios diagnósticos de endocardite	20
2.6.3 Tratamento	20
2.7 Prognóstico geral das infecções invasivas por <i>Candida</i> sp. incluindo as complicadas com endocardite infecciosa	21
3 OBJETIVOS	23
3.1 Objetivo geral	23
3.2 Objetivos específicos	23
4 MATERIAIS E MÉTODOS	24
4.1 Delineamento e população	24
4.1.1 Critérios de inclusão	24
4.1.2 Critérios de exclusão	24
4.2 Coleta de dados	25
4.3 Análise dos resultados	25
4.4 Aspectos éticos	26
4.5 Financiamento	26
5 RESULTADOS	27
5.1 Seleção da amostra	27
5.2 Descrição da amostra	28
5.2.1 Características	28
5.2.2 Características microbiológicas	31
5.2.3 Tratamento instituído	33
5.2.4 Método diagnóstico e desfecho dos pacientes com endocardite fúngica	34
5.3 Fatores preditores de endocardite fúngica por <i>Candida</i>	36
6 DISCUSSÃO	39
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	43

1 INTRODUÇÃO

Os fungos são seres amplamente disseminados pela natureza, distribuídos no solo, na água e em restos materiais. Podem ser classificados conforme sua celularidade - uni ou pluricelulares -, de acordo com a forma como obtêm alimento - saprófitas, simbiontes, parasitas e predadores - e segundo sua morfologia - filamentosos, leveduras e dimórficos. Eles constituem parte importante da microbiota de grande parte dos seres vivos, inclusive os seres humanos [1]. Por muitos anos, acreditou-se que os fungos fossem inócuos à saúde dos humanos, porém nas últimas três décadas foram identificadas diversas espécies causadoras de infecções fúngicas, fato que se tornou um grande desafio no meio médico e acadêmico [2].

Tendo em vista o envelhecimento populacional, a maior frequência na realização de transplantes, o aumento na potência dos quimioterápicos, o surgimento de novas drogas imunossupressoras e o aumento no número global de internações em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), têm-se observado, nas últimas décadas, um aumento significativo do número de infecções fúngicas. Esse fenômeno culmina em um aumento significativo dos recursos públicos despendidos em hospitalização, no uso de medicações de alto custo e em maiores taxas de mortalidade da população [3,4].

Entre as infecções fúngicas invasivas, destaca-se em prevalência a infecção de corrente sanguínea (ICS) por *Candida sp* [5]. Uma das principais complicações dessa entidade é a endocardite fúngica (EF), distúrbio esse que carrega consigo um aumento significativo na morbimortalidade [6]. Na literatura, poucos estudos esclarecem qual a incidência dessa complicação no cenário de candidemia, sendo que nenhum estudo foi conduzido no Brasil. Hitzentrichler *et al.* identificaram através de estudo retrospectivo, conduzido na Alemanha, uma incidência de EI por *Candida* de 4,2% em adultos com candidemia, enquanto Foong *et al.* evidenciaram, através de um estudo com desenho semelhante, conduzido em Missouri - EUA, 2,5% [7,8]. Outro estudo, esse de coorte prospectiva realizado com adultos na Espanha, identificou incidência de endocardite fúngica (EF) de 5,9% dos pacientes diagnosticados com ICS por *Candida sp* [9].

Tendo em vista tamanha importância terapêutica e prognóstica do diagnóstico dessa complicação, o seguinte projeto visa a identificar a incidência de endocardite

infeciosa, bem como os fatores de risco associados à essa complicação, em pacientes com infecção de corrente sanguínea por *Candida sp.* em um hospital terciário da capital do Rio Grande do Sul - Brasil.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Leveduras do gênero *Candida sp.*

Candida é uma levedura que faz parte da microbiota dos seres vivos e que normalmente coloniza pele e mucosa do trato digestivo, do trato urinário, bucal e vaginal. Entretanto, existem cerca de 20 espécies de leveduras incluídas no gênero *Candida* que se associam à doença invasiva. Dentre elas, *C. albicans*, *C. orthopsilosis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* e *C. krusei*, representam mais de 90% dos casos de candidemia [10].

Nesse contexto, conforme avaliado por um estudo prospectivo multicêntrico na França em pacientes de unidades de terapia intensiva, identificou-se que a espécie *albicans* foi a mais comumente encontrada como agente causador de infecção invasiva (57%), fato que também foi corroborado por uma análise subsequente conduzida na América Latina, na América do Norte, na Europa e na Ásia, em que se foi evidenciada uma prevalência de 70% desta espécie. No entanto, tais achados variaram conforme a localidade, com uma maior proporção de espécies não *albicans* na América Latina [11][12].

2.2 Fatores associados à infecção invasiva por *Candida sp.*

A infecção invasiva de corrente sanguínea por *Candida sp* é predisposta por uma série de fatores relacionados tanto ao contexto a que o hospedeiro está inserido quanto a fatores intrínsecos a este. De modo geral, os principais fatores de risco são internações em unidades de terapia intensiva e imunossupressão [13].

Os pacientes admitidos em leito crítico correspondem à maior parte dos casos de candidemia na maioria dos centros hospitalares, sendo que as unidades cirúrgicas, de trauma/queimadura e neonatais possuem as maiores taxas. Além disso, sabe-se que o risco de candidemia invasiva aumenta com a presença de cateteres venosos centrais e de nutrição parenteral total, com o uso de antibióticos de amplo espectro, na vigência de falência renal aguda - especialmente com a necessidade de terapia renal substitutiva -, em contexto pós cirúrgico - sobretudo de procedimentos abdominais com perfuração de trato gastrointestinal - e em casos de pancreatite [14][15].

Pacientes imunossuprimidos correspondem a um grupo especialmente em risco para o desenvolvimento de candidemia invasiva. Segmentos de maior risco incluem aqueles com neoplasias hematológicas, transplantados - tanto órgãos sólidos como de medula óssea - e submetidos a tratamentos quimioterápicos - especialmente se presença de dano à mucosa do sistema gastrointestinal [15][16].

Fatores intrinsecamente associados ao hospedeiro também têm sido identificados como de risco para candidemia invasiva. O uso de drogas endovenosas, especialmente em indivíduos mais jovens sem fatores de risco usuais, está relacionado a maiores taxas de infecção invasiva por *Candida sp*, inclusive apresentando forte associação com a presença de EI [13][17][18].

2.3 Aspectos diagnósticos de infecção invasiva por *Candida sp*.

O padrão ouro para diagnóstico de infecção fúngica é a positividade da cultura em questão. No caso particular da candidemia, o método mais direto é a análise da cultura do sangue ou periférico ou de cateter [19]. Um fator limitador, apesar da grande disponibilidade e do amplo uso do método, é o tempo para que se obtenha um resultado, tendo em vista que uma parcela significativa dos pacientes se encontra em leito crítico e, por isso, requerem tratamentos imediatos. Em geral, necessita-se de um a três dias para crescimento do microrganismo, além de outro dia adicional para identificação no meio de cultura ágar. Nesse sentido, têm-se lançado mão de métodos de análise de sangue periférico com resultados tão breves quanto 30 minutos, como é o caso do MALDI-TOF MS, sigla inglesa para *matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry* [20][21]. Além disso, nas últimas décadas, métodos não relacionados à cultura ou à identificação direta do microrganismo vêm sendo objeto de estudo. A manana, o anticorpo anti manana e o anticorpo do tubo germinativo de *C.albicans* são exemplo de métodos diagnósticos alternativos [22].

As hemoculturas positivas para *Candia sp.*, independente do motivo de solicitação, não devem, de nenhuma forma, serem consideradas contaminantes e o diagnóstico de fungemia deve ser realizado na presença destas. Apesar de não consensual, a candidemia pode ser considerada persistente quando ≥ 1 hemocultura obtida no intervalo de ≥ 3 dias depois da primeira cultura é positiva para a mesma espécie de *Candida* a despeito de tratamento apropriado [9][23].

2.4 Tratamento de infecção invasiva por *Candida sp.*

O tratamento da candidemia e da infecção invasiva por *Candida sp.* demanda o início imediato de drogas com ação antifúngica [24]. As opções terapêuticas disponíveis para tratamento desta infecção são equinocandinas, azóis e formulações contendo anfotericina B, sendo de suma importância o teste de sensibilidade para os dois primeiros agentes em quaisquer amostras contendo espécies de *Candida sp.*. O manejo deve incluir a solicitação seriada de hemoculturas - diariamente ou a cada 48 horas - para identificar o clareamento do microorganismo no sangue periférico, fato que direciona o tempo de tratamento: duas semanas após a primeira hemocultura positiva em associação à resolução dos sintomas associados à candidemia [25].

As terapêuticas também consideram relevante a presença de dispositivos endovenosos e o status imunológico do hospedeiro; enquanto cateteres venosos centrais devem ser retirados assim que possível, pacientes sem neutropenia devem ter o fundo de olho examinado por oftalmologista dentro da primeira semana de infecção. Por outro lado, pacientes neutropênicos necessitam de avaliação oftalmológica dentro de uma semana após recuperação de sua contagem leucocitária, uma vez que as alterações infecciosas nas estruturas vítreas e coroideias são mínimas quando do auge da imunossupressão [25].

Ao se lançar mão do tratamento para candidíase invasiva e para candidemia, a escolha da droga e sua dose também podem sofrer divergências conforme fatores idiossincráticos do hospedeiro - *status* imunológico, contagem de neutrófilos e comorbidades clínicas, como, por exemplo, terapia renal substitutiva. De forma global, tanto para neutropênicos quanto para não neutropênicos, a classe de primeira escolha recai sobre as equinocandinas: anidulafungina (dose de ataque 200 mg, e após 100 mg/dia), caspofungina (dose de ataque 70 mg, e após 50 mg/dia) ou micafungina (100 mg/dia) [25]. Entretanto, conforme análise de perfil de sensibilidade de cada espécie de *Candida*, é conhecida maior Concentração Inibitória Mínima (MIC) *in vitro* para *C. parapsilosis*, porém com relevância clínica incerta e sem indicação de ajuste de dose [26].

Agentes azólicos, como o fluconazol, podem ser utilizados como descalonamento de terapia após cinco a sete dias, contanto que haja estabilidade clínica e culturas já negativas (dose 400 mg/dia ou 6 mg/kg/dia). Além disso,

fluconazol endovenoso também pode ser agente de primeira escolha em casos selecionados tanto para não neutropênicos quanto para neutropênicos (dose de ataque 800 mg ou 12 mg/kg, e após 400 mg/dia ou 6 mg/kg/dia) [25]. De maneira geral, tais agentes devem ser evitados quando da identificação de *Candida krusei* em meios de cultura, tendo em vista que esta espécie sabidamente possui um perfil significativo de resistência aos azóis [27].

Independentemente do status de neutropenia, o uso de anfotericina B lipossomal (dose 3-5 mg/kg/dia) também se constitui como uma opção razoável em casos de alguma intolerância, pouca disponibilidade ou resistência aos agentes citados anteriormente. No entanto, seu uso deve ser evitado em decorrência do potencial de toxicidade [25]. Esta droga constitui marcada importância quando da infecção por *Candida auris*, uma vez que esta espécie é passível de desenvolver rápida resistência às equinocandinas, sendo necessário, quando ausência de melhora clínica ou persistência de culturas positivas, escalonamento para esta droga na dose de 5 mg/kg/dia [28].

O uso de voriconazol como terapêutica antifúngica também é preconizada pelas diretrizes. Para pacientes sem neutropenia, esta droga (400 mg duas vezes ao dia durante duas doses ou 6 mg/kg na mesma posologia, seguido por 200 mg duas vezes ao dia ou 3 mg/kg na mesma posologia) é efetiva para candidemia, porém com pequena vantagem em relação ao fluconazol como terapêutica inicial. Também se constitui como droga para descalonamento oral em casos de infecção por *Candida krusei*, considerando perfil de sensibilidade desta espécie. Para neutropênicos, o voriconazol pode ser utilizado como primeira opção nos casos em que se deseja ampliar empiricamente a cobertura antifúngica, com diferença na dose de manutenção, podendo-se ampliar para até 300 mg (ou 4 mg/kg) duas vezes ao dia. Nesta situação, seu uso também é preconizado como descalonamento, porém mantendo-se a apresentação endovenosa [25].

2.5 Complicações associadas à candidemia

A ICS é a forma mais comum de apresentação da candidíase invasiva e pode predispor a graves complicações [29][30]. Nesse sentido, uma das mais temidas complicações relacionadas à infecção de corrente sanguínea por *Candida* é a

infecção endovascular deste patógeno, tendo como manifestações primordiais a EF e a infecção de dispositivos intracardíacos [30,31].

Outras complicações relacionadas à candidemia incluem a infecção óssea - sobretudo em topografia de costelas e esterno - e a endoftalmite, manifestando-se como coriorretinite isolada ou com extensão para o vítreo [32][33]. As complicações resultantes da infecção crônica disseminada podem estar relacionadas ao acometimento de múltiplos órgãos, tais como o fígado, o baço, os rins e os pulmões [34].

2.6 Endocardite infecciosa por *Candida sp.* e incidência

A EF é a forma mais comum e grave das infecções endovasculares, associando-se a alto teor de morbidade e mortalidade, além de elevado impacto negativo nos sistemas de saúde [35]. Quando comparada a incidência de endocardite de etiologia bacteriana, a EF secundária a fungemia apresenta menor frequência, com uma incidência estimada de 1-6% no total de casos de fungemia. Destes, cerca de dois terços estão relacionados a espécies de *Candida sp.* [35] [36]. Trata-se de complicação cuja apresentação clínica não permite diferenciar entre outras causas de EI, sendo que febre prolongada e sopro cardíaco novo costumam ser as manifestações mais frequentes [36].

2.6.1 Fatores associados

É sabido que determinadas condições estão associadas a maior taxa de envolvimento das valvas cardíacas, com graus variados de evidência. Muitos são os fatores de risco implicados, entre eles: usuários de drogas endovenosas, presença de dispositivos vasculares e/ou cardíacos, estados de imunossupressão, infecções intra-hospitalares (incluindo uso prolongado de antibióticos), doença renal avançada, história prévia de EI e existência de valvas prostéticas [35]. A incidência de EI parece ser maior, no entanto, naqueles com história de prótese valvar, motivo pelo qual este grupo merece atenção especial quando da presença de candidemia [9].

2.6.2 Critérios diagnósticos de endocardite

O diagnóstico de endocardite costuma ser feito a partir dos critérios de Duke modificados, valendo-se de variáveis clínicas, microbiológicas e imagéticas, divididos entre critérios maiores e menores, permitindo assim definir graus diferentes de probabilidade de endocardite infecciosa (EI) [37]. Mais recentemente houve uma tentativa de atualização dos critérios anteriores de forma a aumentar a capacidade de detecção desta doença, com alguma divergência entre as sociedades [38] [39]. Quanto ao aspecto ecocardiográfico, se as vegetações não estiverem localizadas nas válvulas, mas na parede do coração, elas não devem estar aderidas a cateteres ou devem persistir depois da remoção do dispositivo cardíaco para configurarem positividade neste item [9].

2.6.3 Tratamento

O tratamento efetivo da EF envolve a erradicação do microorganismo responsável através do uso de agentes antimicrobianos, sendo que em alguns casos está indicada cirurgia para a remoção do material infectado. A escolha do tratamento envolve condições relacionadas ao paciente (comorbidades, resposta a tratamentos anteriores, características da valva afetada - nativa ou protética) e ao agente responsável (tipo de microorganismo, perfil de resistência), inicialmente de forma empírica e ajustado conforme o resultado de hemoculturas e perfil de sensibilidade [39] [40]. Mesmo para infecções provocadas por microrganismos suscetíveis, o risco de recidiva é alto, motivo pelo qual tratamentos longos são tipicamente necessários, geralmente 4 semanas para EI de valvas nativas e 6 semanas para valvas protéticas, com algumas poucas exceções permitindo tempos menores de tratamento [41]. Historicamente o manejo envolve o uso exclusivo de medicações endovenosas para controle do quadro infeccioso, porém estudos mais recentes vêm mostrando situações em que também é possível o uso de terapia via oral, desde que obedecidos alguns fatores, como presença de quadro clínico estável, culturas negativas, microorganismo sensível ao esquema e manutenção da terapêutica por tempo prolongado [42].

No caso da EF, as melhores evidências indicam que uma abordagem cirúrgica combinada ao uso de antifúngico mostrou-se superior ao tratamento clínico

isolado, com taxas aumentadas de desfechos adversos, incluindo maior risco de mortalidade nestes casos [43]. Quando provocada por espécies de *Candida*, o tratamento inicial envolve o uso de equinocandina em altas doses ou anfotericina B lipossomal, combinado ou não a flucitosina, direcionado conforme o perfil de sensibilidade após o resultado de hemoculturas [39]. Agentes azólicos como fluconazol, quando administrado isoladamente, se associou a maior taxa de recidiva; quando combinado com outro agente antifúngico, ou como tratamento supressivo após a resolução do quadro inicial, mostrou-se efetivo no manejo das infecções por *Candida*, podendo também ser utilizado após a negatificação de hemoculturas em pacientes clinicamente estáveis até o término do tratamento [30] [44].

Hemoculturas de seguimento devem demonstrar o clareamento da infecção para definir o tempo de tratamento e eventual foco infeccioso de persistência. A duração costuma ser prolongada como nas demais causas de EI, especialmente nos casos não acompanhados de abordagem cirúrgica da valva ou na presença de complicações, como abscessos perivalvares, com duração mínima de 6 semanas [30] [44].

As doses dos esquemas variam conforme a escolha da medicação inicial. Nos casos das equinocandinas (ex.: anidulafungina), doses de 200mg/dia costumam ser efetivas; anfotericina deoxicolato em doses de 0,5-0,7 mg/kg/dia (podendo chegar até 1mg/kg/dia em outras espécies de *Candida* como *C. glabrata* ou *C. krusei*) costumam ser utilizadas; se utilizada anfotericina B, dose única diária de 3-5 mg/kg é recomendado e, quando optado por uso de agente azólico (fluconazol) a dose recomendada é: ataque com 800mg no primeiro dia, seguido de 400mg ao dia ou de 800mg ao dia nos casos de endocardite por *Candida Glabrata* [30] .

2.7 Prognóstico geral das infecções invasivas por *Candida sp.* incluindo as complicadas com endocardite infecciosa

De forma geral, as infecções invasivas por *Candida* podem variar de candidemias minimamente sintomáticas até quadros graves de sepse em que a mortalidade pode chegar a 70% dos casos, motivo pelo qual o reconhecimento precoce dessa condição é a chave para melhores desfechos [45].

Nos casos de EI, o prognóstico costuma ser reservado, com taxas de mortalidade intra-hospitalares chegando a 50%, especialmente naqueles que

desenvolvem sintomas de insuficiência cardíaca relacionados à disfunção valvar e que são submetidos a tratamento clínico exclusivo, demonstrando a importância de uma abordagem cirúrgica combinada. Em geral, pacientes com EI envolvendo estruturas restritas ao lado direito do coração desenvolvem menos complicações, apresentam doença de melhor prognóstico e costumam responder melhor ao tratamento clínico isolado quando comparado com pacientes com doença envolvendo o coração esquerdo [6]. A recidiva do quadro geralmente está relacionada a persistência de um foco endovascular de infecção, como cateteres, valvas cardíacas prostéticas ou outros dispositivos intracardíacos, com taxas que variam de 1-17% dos casos. Causas menos comuns como a presença de dispositivos ortopédicos ou patologia infecciosa intraabdominal ou intratorácica (ex. abscesso), estão também associadas [45] [46].

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

O objetivo geral do presente estudo é descrever a incidência de endocardite por *Candida sp.* entre os pacientes com candidemia no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no período contemplado entre 1º de janeiro de 2018 a 31 de março de 2023.

3.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos do presente estudo foram:

- Descrever os fatores associados a desenvolvimento de endocardite por *Candida* no HCPA dentro do mesmo período;
- Avaliar a adequação ou não da terapêutica bem como do seguimento após diagnóstico da candidemia;
- Avaliar a espécie de *Candida* mais comumente isolada na instituição e o perfil de resistência;
- Avaliar o desfecho de morte intra hospitalar dos paciente com candidemia;
- Avaliar a taxa de reinternação em 90 dias dos pacientes com candidemia.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Delineamento e população

O estudo foi delineado como estudo de coorte retrospectiva. Sua execução foi unicêntrica e realizada no HCPA. A população em estudo é definida por todos os casos de infecção invasiva por *Candida* definidos de acordo com os critérios diagnósticos descritos na revisão de literatura e que, conseqüentemente, se enquadram nos critérios de inclusão descritos a posteriori. Serão excluídos do estudos aqueles pacientes que apresentarem um ou mais critérios de exclusão também elencados abaixo.

4.1.1 Critérios de inclusão

Os critérios inclusão para o estudo são:

- Apresentar hemocultura ou periférica ou de cateter positiva para *Candida sp.* identificada no banco de dados do projeto base entre janeiro de 2018 e março de 2023. O período inicial da coleta de dados foi estabelecido de acordo com a data de implementação do MALDI-TOF para identificação das espécies e o final foi definido visando possibilitar o seguimento ≥ 90 dias após alta;
- Ter idade superior ou igual à 18 anos; e
- Ter realizado ao menos um ecocardiograma durante a internação, seja ele transesofágico ou transtorácico, no mínimo 3 dias antes da hemocultura positiva para *Candida* (DZero).

4.1.2 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão para o presente estudo são:

- Hemocultura positiva *Candida spp.* no período igual ou menor que 90 dias prévios à hemocultura index;
- A recorrência de candidemia no período analisado por outra espécie;
- A recorrência de candidemia no período analisado pela mesma espécie, mas com tempo superior a 90 dias da alta hospitalar.

4.2 Coleta de dados

A coleta de dados se deu através da revisão dos prontuários partindo-se do banco de dados associado ao projeto "*Caracterização fenotípica, genotípica e perfil de suscetibilidade de fungos de importância clínica no Hospital de Clínicas de Porto Alegre*" de autoria de Valério Rodrigues Aquino após a autorização do mesmo. O referido banco de dados contém o registro de todas as hemoculturas positivas para *Candida*, independentemente da espécie, bem como a data do resultado positivo e o número de prontuário ao qual o exame está associado.

A revisão foi realizada em todos os casos que preenchiam os critérios de inclusão descritos no item 4.1.1 e os registros foram realizados utilizando a ficha de coleta de dados com preenchimento online através de formulário do Google.

4.3 Análise dos resultados

Os dados foram analisados pelo software SPSS 21.0. A análise descritiva foi realizada através da frequência absoluta (relativa) para as variáveis categóricas, média \pm desvio-padrão (DP) ou mediana (intervalo interquartil, IIQ) para as variáveis contínuas conforme sua distribuição. A análise da normalidade foi realizada através do teste de Shapiro-Wilk. A comparação dos pacientes com e sem endocardite foi realizada pelo teste T de Student não pareado para as variáveis quantitativas com distribuição normal, teste U de Mann-Whitney para as variáveis quantitativas sem distribuição normal e teste qui-quadrado para as variáveis categóricas. Em situações de baixa frequência, utilizou-se o teste exato de Fisher.

A análise de sobrevida livre de EF foi realizada através da curva de Kaplan-Meier, considerando seguimento até o último ecocardiograma realizado até 90 dias após a alta. Para avaliar a associação entre endocardite fúngica e seus possíveis fatores preditores através da regressão de Cox (Log Rank). Foram incluídas na análise multivariada as variáveis com $P < 0,1$. O nível de significância adotado em todos os testes foi de 5%.

4.4 Aspectos éticos

Este atual trabalho constitui-se em uma sub análise de projeto previamente aprovado pelo Comitê de Ética do HCPA sob o número de registro 2022-0115.

4.5 Financiamento

O projeto foi realizado sem financiamento externo.

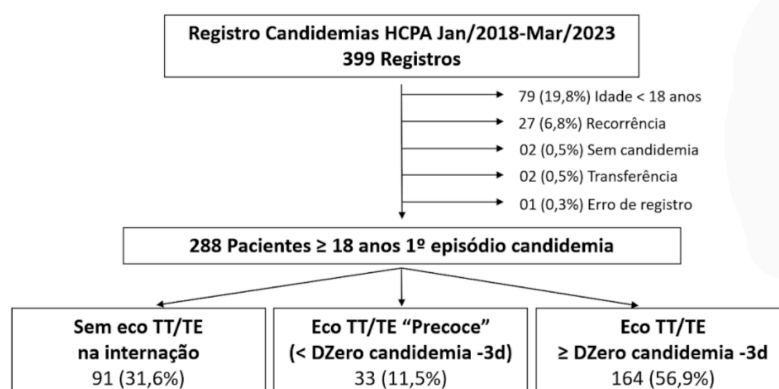
5 RESULTADOS

5.1 Seleção da amostra

No período entre 1º de janeiro de 2018 e 31 de março de 2023 foram identificados 399 casos de pacientes com cultura de sangue periférico e/ou de cateter positiva para *Candida sp.* Desses, não foram considerados na análise 79 pacientes (19,8%) que apresentavam idade inferior a 18 anos e 27 pacientes (6,8%) cujo os casos se referiam ou a recorrência de infecção invasiva por *Candida* de outra espécie ou a recorrência da mesma espécie após 90 dias da alta hospitalar. Além disso, foram excluídos da análise outros 5 pacientes (1,3%) - 2 deles por não terem diagnóstico de candidemia apesar de registro de cultura positiva para *Candida sp.*, outros 2 por terem sido transferidos para outro hospital, impossibilitando o seu seguimento através da revisão de prontuário, e 1 por apresentar inconformidade entre o registro no banco de dados base da pesquisa e o prontuário. Dessa forma, foram revisados 288 prontuários de pacientes que tinham idade ≥ 18 anos e apresentavam-se com o primeiro episódio de candidemia.

Destes 288 pacientes, 91 deles (31,6%) não realizaram nenhum tipo de ecocardiograma durante a internação e 33 deles (11,5%) realizaram algum tipo de ecocardiograma durante a internação, porém em período antecedente a 3 dias da data primeira cultura positiva para *Candida sp.* (definida na **Figura 1** como < DZero candidemia - 3d). Dessa forma, foram incluídos na análise 164 pacientes que se enquadram em todos os critérios de inclusão e não foram identificados nenhum critério de exclusão. A **Figura 1** exemplifica a seleção dos pacientes para o estudo.

Figura 1: Fluxograma de seleção dos pacientes para o estudo



EcoTT: ecocardiografia transtorácica; EcoTE: ecocardiografia transesofágica; Dzero: dia zero.

Do total de pacientes incluídos no estudo, 43,9% (IC95%: 33,3-51,5%) evoluíram para óbito no período intra hospitalar, enquanto 6,1% (IC95%: 2,4-9,8%) foram diagnosticados com endocardite infecciosa na internação.

5.2 Descrição da amostra

5.2.1 Características gerais

A mediana (intervalo interquartil) de idade da amostra foi de 57,6 anos (IIQ: 45,8-66,6), sendo que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos - 48,2 anos (IIQ: 31,3-55,1) nos pacientes que foram diagnosticados com EI e 58,7 anos (IIQ: 46,1-67,5) nos pacientes sem EI fúngica ($P = 0,011$). Considerando gênero, apesar de que 70,0% dos casos de EI fúngica terem sido evidenciados no sexo feminino, a diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa ($P = 0,51$).

Em relação ao local da internação no momento da coleta das hemoculturas, nota-se que a maioria dos pacientes apresentava-se em unidade de terapia intensiva (43,3% do total), seguido pelas unidades de internação clínica (26,2%), de emergência (22,6%) e de internação cirúrgica (7,9%). Entretanto, nota-se que 50,0% dos pacientes que tiveram culturas coletadas ainda na emergência foram diagnosticados com EI fúngica ao longo da internação, seguido por 40,0% dos que tiveram a coleta realizada em enfermaria clínica e apenas 10,0% dos que estavam em UTI no momento da cultura ($P = 0,048$).

Não se identificou diferença significativa em relação ao tempo de internação entre os pacientes com diagnóstico de EI e os sem EI. A mediana total da amostra foi de 42,5 dias.

Tabela 1. Identificação da amostra.

Variável	Total n=164	EI Fúngica n=10	Sem EI Fúngica n=154	P-valor
Idade	57,6 (45,8-66,6)	48,2 (31,3-55,1)	58,7 (46,1-67,5)	0,01
Sexo feminino	90 (54,9)	7 (70,0)	83 (53,9)	0,51
Internação momento da coleta				
UTI	71 (43,3)	1 (10,0)	70 (45,5)	0,05
Enfermaria clínica	43 (26,2)	4 (40,0)	39 (25,3)	
Emergência	37 (22,6)	5 (50,0)	32 (20,8)	
Enfermaria cirúrgica	13 (7,9)	0 (0)	13 (8,4)	
Internação (dias)	42,5 (22,5-65)	43 (30-56,5)	42,5 (21,75-66,0)	0,99

UTI: unidade de terapia intensiva; EI: endocardite infecciosa.

Dados apresentados como n (%) ou mediana (intervalo interquartil).

Ao se analisar o perfil de todos pacientes incluídos na amostra a partir do índice de comorbidades de Charlson, o valor da mediana foi de 3 (IIQ: 2-5), mantendo-se o mesmo padrão ao se compararem os pacientes com ou sem EI (P = 0,78). A presença de insuficiência cardíaca como comorbidade prévia foi encontrada em 50% dos casos de EI (P = 0,025). Outras comorbidades clínicas

Tabela 2. Índice de comorbidades de Charlson.

Variável	Total n=164	EI Fúngica n=10	Sem EI Fúngica n=154	P-valor
Charlson	3 (2-5)*	3 (2-6)	3 (2-5)	0,78
Infarto do miocárdio	20 (12,2)	1 (10,0)	19 (12,3)	1,0
Insuficiência cardíaca	32 (19,5)	5 (50,0)	27 (17,5)	0,03
Doença vascular periférica	21 (12,8)	1 (10,0)	20 (13,0)	1,0
Doença cerebrovascular	14 (8,5)	1 (10,0)	13 (8,4)	0,60
Hemiplegia	4 (2,4)	0 (0,0)	4 (2,6)	1,0
Doença pulmonar crônica	23 (14,0)	0 (0,0)	23 (14,9)	0,36
Doença tecido conjuntivo	5 (3,0)	0 (0,0)	5 (3,2)	1,0
Doença ulcerosa péptica	7 (4,3)	0 (0,0)	7 (4,5)	1,0
Doença hepática moderada ou grave	9 (5,5)	0 (0,0)	9 (5,8)	1,0
Diabetes	52 (31,7)	3 (30,0)	49 (31,8)	1,0
Diabetes com doença em órgão alvo	40 (24,4)	3 (30,0)	37 (24,0)	0,71
Doença renal moderada ou grave	104 (63,4)	7 (70,0)	97 (63,0)	0,75

Variável	Total n=164	EI Fúngica n=10	Sem EI Fúngica n=154	P-valor
Neoplasia sólida não metastática	21 (12,8)	2 (20,0)	19 (12,3)	0,62
Neoplasia sólida metastática	7 (4,3)	1 (10,0)	6 (3,9)	0,36
Leucemia	10 (6,1)	1 (10,0)	9 (5,8)	0,48
Linfoma	7 (4,3)	0 (0,0)	7 (4,5)	1,0
HIV com SIDA	8 (4,9)	0 (0,0)	8 (5,2)	1,0
Demência	5 (3,0)	0 (0,0)	5 (3,2)	1,0
Doença hepática leve	5 (3,0)	0 (0,0)	5 (3,2)	1,0

EI: endocardite infecciosa; HIV: do inglês, vírus da imunodeficiência humana; SIDA: síndrome de imunodeficiência adquirida.

Dados apresentados como n (%) ou mediana (intervalo interquartil).

* Equivalente à média \pm DP 3,9 \pm 2,6

Tabela 3. Demais comorbidades analisadas.

Variável	Total n=164	EI Fúngica n=10	Sem EI Fúngica n=154	P-valor
Tx medula óssea	6 (3,7)	1 (10,0)	5 (3,2)	0,32
Tx órgão sólido	14 (8,5)	1 (10,0)	13 (8,4)	0,60
QT < 48h candidemia	4 (2,4)	0 (0,0)	4 (2,6)	1,0
Neutropenia febril	16 (9,8)	1 (10,0)	15 (9,7)	1,0
Cirurgia na internação	57 (34,8)	3 (30,0)	54 (35,1)	1,0
Valvulopatia cardíaca prévia moderada ou grave	5 (4,6) 56 (34,1) sem eco prévio	0 (0,0) 3 (30,0) sem eco prévio	5 (5,0) 53 (34,4) sem eco prévio	1,0
Válvula cardíaca protética	3 (1,8)	1 (10,0)	2 (1,3)	0,17
NPT ou NPP	24 (14,6)	0 (0,0)	24 (15,6)	0,36
Hemodiálise	90 (54,9)	7 (70,0)	83 (53,9)	0,51

Dados apresentados como n (%).

Considerando as invasões de cada paciente previamente ao diagnóstico da candidemia e levando em consideração que o mesmo paciente pode utilizar mais de um dispositivo intra vascular ao mesmo tempo, houve diferença significativa entre os dois grupos. Nos 10 pacientes diagnosticados com endocardite infecciosa no estudo, foram identificados o uso de *Permcath* em 7 pacientes (70,0% P = 0,001), de cateter venoso central em 1 paciente (P = 0,001) e de cateter central de inserção periférica (PICC - do inglês: *peripherally inserted central catheter*) em dois pacientes (P = 0,20). Vale observar que 62 pacientes (37,8% do total) estavam com cateter de

Shilley implantado (cateter de hemodiálise de curta permanência) e que nenhum deles se encontrava no grupo EI (P = 0,014).

Tabela 4. Invasões prévias à candidemia.

Variável	Total n=164	EI Fúngica n=10	Sem EI Fúngica n=154	P-valor
CDI	5 (3,0)	0 (0)	5 (3,2)	1,0
Marcapasso cardíaco	3 (1,8)	0 (0)	3 (1,9)	1,0
Ressincronizador cardíaco	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
CVC	104 (63,4)	1 (10,0)	103 (66,9)	0,001
Shilley	62 (37,8)	0 (0)	62 (40,3)	0,014
Permcath	34 (20,7)	7 (70,0)	27 (17,5)	0,001
Port-a-cath	8 (4,9)	2 (20,0)	6 (3,9)	0,077
Linha arterial	66 (40,2)	0 (0)	66 (42,9)	0,006
PICC	14 (8,5)	2 (20,0)	12 (7,8)	0,20

CVC: cateter venoso central; CDI: cardiodesfibrilador implantável; EI: endocardite infecciosa; PICC: do inglês, *peripherally inserted central catheter*.

Dados apresentados como n (%).

5.2.2 Características microbiológicas

A espécie de *Candida* que mais foi identificada foi a *Candida albicans*, sendo que ela foi isolada em 59 (36,4%) dos 164 pacientes com candidemia. Contudo, a espécie mais prevalente no grupo com EI foi a *Candida Orthopsilosis*, sendo responsável por 6 dos 10 casos (60,0%) diagnosticados no período do estudo (P = 0,019).

O teste de sensibilidade foi realizado em 163 das 164 culturas que identificaram *Candida sp.* e identificou-se sensibilidade à fluconazol em 151 (92,6%) deles. Entretanto, não se observou diferença significativa entre o grupo que teve diagnóstico de EF e o grupo sem diagnóstico.

Ao se analisar a procedência da candidemia, constatou-se que 127 (77,4%) dos casos eram de origem nosocomial - com tempo de internação igual ou superior a 48 horas. Apesar disso, a maioria (70,0%) dos casos de EI foram identificados em

pacientes oriundos da comunidade - com tempo de internação menor que 48 horas (P = 0,001).

A mediana de tempo entre a admissão e o Dzero de candidemia foi de 11,5 (IIQ: 1,25 - 25,75), sendo que a maioria das culturas foram positivas apenas em cateter venoso central (48,3%), seguido de cateter e em sangue periférico (41,7%) e, por último, apenas em sangue periférico (10,0%). Não houve diferença entre os grupos com e sem endocardite quanto o tempo entre a admissão e o diagnóstico da candidemia (DZero) e o sítio (periférico, central ou ambos) de positividade da cultura.

Após o diagnóstico de candidemia, a mediana de hemoculturas solicitadas por dia de seguimento nos pacientes com EI foi de 0,39 (IIQ: 0,29-0,52) - aproximadamente metade dos pacientes tiveram 1 hemocultura a cada 2 dias e meio - e nos pacientes sem EI de 0,29 (IIQ: 0,2-0,33) - equivalente a uma hemocultura a cada três dias - (P = 0,030).

Após o clareamento das hemoculturas - considerada todas as hemoculturas negativa após a identificação da candidemia -, 16 pacientes (10,6%) voltaram a apresentar hemoculturas positivas para *Candida sp.*, sendo que 5 pertencem ao grupo em que foi feito o diagnóstico de EI, fato que corresponde a 50,0% dos casos de EI diagnosticados em nosso estudo (P = 0,001).

Tabela 5. Características microbiológicas

Variável	Total n=164	EI Fúngica n=10	Sem EI Fúngica n=154	P-valor
HMCs periféricas DZero	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)	0,828
HMCs cateter DZero	2 (1-2)	2 (0-2)	2 (1-2)	0,315
% HMCs perif + DZero	50 (0-100) 10 (6,1%) sem HMCper	75 (0-100)	50 (0-100) 10 (6,5%) sem HMCper	0,493
% HMCs cateter + DZero	66,7 (50-100) 34 (20,7) sem HMCcat	100 (37,5-100) 4 (40,0) sem HMCcateter	66,7 (50-100) 30 (19,5) sem HMCcateter	0,506
Local positividade HMC <i>Cândida spp.</i> DZero				
Somente CVC	58 (48,3)	3 (50,0)	55 (48,2)	0,823
Periférica + CVC	50 (41,7)	2 (33,3)	48 (42,1)	
Somente periférica	12 (10,0) 44 (26,8) sem HMCper/HMCcat	1 (16,7) 4 (40,0) sem HMCper/HMCcat	11 (9,6) 40 (26,0) sem HMCper/HMCcat	
Tempo positividade <i>Cândida spp.</i> HMC periférica DZero				
0 - 12h	4 (4,3)	0 (0)	4 (4,6)	0,839
> 12 - 24h	24 (25,5)	2 (28,6)	22 (25,3)	
> 24h	66 (70,2) 70 (42,7) HMCper -/Não descrito	5 (71,4) 3 (30,0) HMCper -/Não descrito	61 (70,1) 67 (43,5) HMCper -/Não descrito	
Tempo positividade <i>Cândida spp.</i> HMC cateter DZero				
0 - 12h	16 (13,7)	2 (40,0)	14 (12,5)	0,141
> 12 - 24h	37 (31,6)	2 (40,0)	35 (31,3)	
> 24h	64 (54,7) 47 (28,7) HMCcvc -/Não descrito	1 (20,0) 5 (50,0) HMCcvc -/Não descrito	63 (56,3) 42 (27,3) HMCcvc -/Não descrito	

Variável	Total n=164	EI Fúngica n=10	Sem EI Fúngica n=154	P-valor
Retirada dispositivos intravenosos				
Não	10 (6,5)	0 (0)	10 (6,9)	0,199
D0	11 (7,1)	0 (0)	11 (7,6)	
D1	32 (20,6)	1 (10,0)	31 (21,4)	
D2	47 (30,3)	2 (20,0)	45 (31,0)	
≥D3	55 (35,5) 9 (5,5) sem invasões	7 (70,0)	48 (33,1) 9 (5,8) sem invasões	
Espécie <i>Cândida spp.</i> identificada				
<i>C. albicans</i>	59 (36,4)	1 (10,0)	58 (37,9)	0,019
<i>C. orthopsilosis</i>	31 (19,1)	6 (60,0)	25 (16,3)	
<i>C. parapsilosis</i>	25 (15,4)	1 (10,0)	24 (15,7)	
<i>C. tropicalis</i>	23 (14,2)	1 (10,0)	22 (14,4)	
Outra	25 (15,4) 1 (0,6) 2 espécies identificadas 2 (1,2) sem identificação	1 (10,0)	24 (15,7) 1 (0,6) 2 espécies identificadas 2 (1,2) sem identificação	
Candidemia				
Comunidade (< 48h)	37 (22,6)	7 (70,0)	30 (19,5)	0,001
Nosocomial (≥ 48h)	127 (77,4)	3 (30,0)	124 (80,5)	
Δ Admissão-DZero (dias)	11,5 (1,25-25,75)	0 (0-3)	12,5 (3,75-28,0)	< 0,001
HMCs/dias de seguimento	0,29 (0,20-0,36) 13 (7,9%) Sem HMC controle/clareamento	0,39 (0,29-0,52)	0,29 (0,20-0,33) 13 (8,4%) Sem HMC controle/clareamento	0,030
Nova HMC positiva para <i>Cândida spp.</i> após clareamento	16 (10,6) 13 (7,9%) Sem HMC controle/clareamento	5 (50,0)	11 (7,8) 13 (8,4%) Sem HMC controle/clareamento	0,001
Candidemia persistente	39 (24,7) 6 (3,7) Sem HMC seguimento/Não tratou	6 (60,0)	33 (22,3) 6 (3,9) Sem HMC seguimento/Não tratou	0,015

Dados apresentados como n (%) ou mediana (intervalo interquartil).

5.2.3 Tratamento instituído

O antifúngico considerado como o principal foi definido como aquele que esteve presente na maior parte do tempo de tratamento. Além disso, a dose foi definida como subdose, dose adequada e sobredose baseando-se em parâmetros como a taxa de filtração glomerular e o método de hemodiálise (se presente) e o diagnóstico ou não de EI (vide itens 2.4 e 2.6.3 da revisão de literatura). Nesse sentido, o tratamento da candidemia foi realizado, em 61,1% dos casos, com fluconazol e, em 54,9% dos casos com anidulafungina, sem diferença significativa entre os grupos. A dose esteve adequada em 74,7% dos casos de candidemia, em 90% dos casos do grupo EI e em 73,7% do grupo sem EI (P = 0,40). Foi identificada a presença de candidemia persistente em 24,7% do total dos casos de infecção invasiva por *Candida*, sendo que foi diagnosticada em 60,0% dos casos do grupo com endocardite fúngica (P = 0,015).

Tabela 6. Tratamento instituído.

Variável	Total n=164	EI Fúngica n=10	Sem EI Fúngica n=154	P-valor
Fluconazol sensível	151 (92,6) 1 (0,6) sem teste sensibilidade	10 (100,0)	141 (92,2) 1 (0,6) sem teste sensibilidade	1,0
Antifúngico*				
Fluconazol	99 (61,1) 2 (1,2) Não tratou	5 (50,0)	94 (61,8) 2 (1,3) Não tratou	0,51
Anidulafungina	89 (54,9) 2 (1,2) Não tratou	8 (80,0)	81 (53,3) 2 (1,3) Não tratou	0,19
Anfotericina	16 (9,9) 2 (1,2) Não tratou	3 (30,0)	14 (8,6) 2 (1,3) Não tratou	0,060
Micafungina	5 (3,1) 2 (1,2) Não tratou	1 (10,0)	4 (2,6) 2 (1,3) Não tratou	0,28
Voriconazol	2 (1,2) 2 (1,2) Não tratou	0 (0)	2 (1,3) 2 (1,3) Não tratou	1,0
Dose	19 (11,7) Subdose 121 (74,7) Dose adequada 22 (13,6) Sobredose 2 (1,2) Não tratou	1 (10,0) Subdose 9 (90,0) Dose adequada 0 (0) Sobredose	18 (11,8) Subdose 112 (73,7) Dose adequada 22 (14,5) Sobredose 2 (1,3) Não tratou	0,41
Início tratamento antifúngico	33 (20,4) D0 54 (33,3) D1 49 (30,2) D2 26 (16,0) ≥ D3 2 (1,2) Não tratou	2 (20,0) D0 4 (40,0) D1 2 (20,0) D2 2 (20,0) ≥ D3	31 (20,4) D0 50 (32,9) D1 47 (30,9) D2 24 (15,8) ≥ D3 2 (1,3) Não tratou	0,89

*Houve pacientes com > 1 antifúngico utilizado no tratamento, considerou-se o antifúngico que esteve mais prevalente durante

5.2.4 Método diagnóstico e desfecho dos pacientes com endocardite fúngica

Entre a escolha do método de imagem diagnóstico, 117 pacientes (71,3%) realizaram somente o ecocardiograma transtorácico, ao passo que 8 (4,9%) realizaram somente o ecocardiograma transesofágico e 39 (23,8%) foram submetidos à ambas modalidades. Ao se analisarem os pacientes do grupo com diagnóstico de EI (10 dos 164 incluídos), 40,0% deles realizaram somente o método transtorácico e 60% deles realizaram ambos. Logo, entre os pacientes que realizaram somente a ecocardiografia transesofágica, nenhum deles foi diagnosticado com EI (P = 0,020).

As vegetações identificadas foram inicialmente vistas com o método transtorácico em 60,0% dos casos, sendo unicamente evidenciadas de forma mais invasiva em 40,0% das situações. A média (\pm DP) do diâmetro da vegetação foi de $1,60 \pm 0,8$ cm e a valva acometida em sua maioria (40,0%) foi a tricúspide.

Tabela 7. Endocardite fúngica.

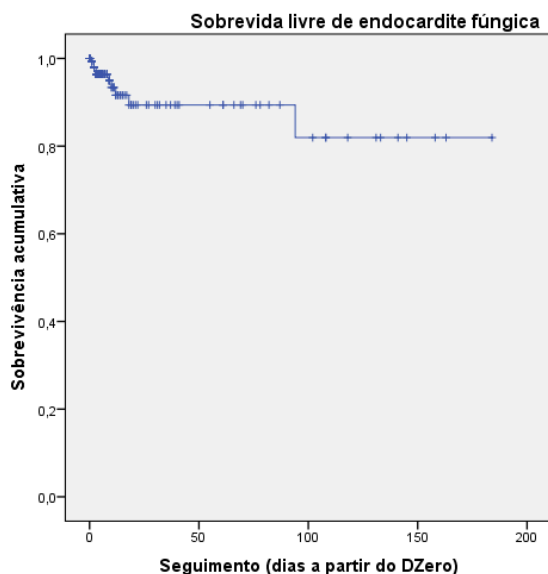
Variável	El Fúngica (n=10:9 Internação index + 1 readmissão ≤ 90d)
Eco em que foi detectada vegetação	
TT e TE	4 (40,0)
TT	3 (30,0)
TE	3 (30,0)
Detectada vegetação 1º em qual exame	
TT	6 (60,0)
TE	4 (40,0)
ΔDZero-Dx Endocardite fúngica	6 (2-13,5)
Diâmetro vegetação (cm)	1,6 ± 0,8 2 (20,0) não descrito
Topografia vegetação	
Válvula tricúspide	4 (40,0)
Átrio direito	2 (20,0)
Válvula mitral	2 (20,0)
Válvula aórtica	1 (10,0)
Válvula pulmonar	1 (10,0)

Eco: ecocardiograma; TT: transtorácico; TE: transesofágico.

Dados apresentados como n (%) ou média ± desvio-padrão.

A mediana de dias entre o Dzero candidemia e o dia em que foi feito o diagnóstico de EI foi de 6 (IIQ: 2-13,5). Na **Figura 2** exemplifica-se a sobrevida livre geral de endocardite fúngica nos pacientes com diagnóstico de candidemia incluídos no estudo. Percebe-se que em cinquenta dias de seguimento a sobrevida sem EI de todos os pacientes incluídos aproxima-se a 90%.

Figura 2. Sobrevida livre de endocardite nos pacientes com candidemia incluídos no estudo



Seguimento de 3.480 pacientes-dia; mediana 6 (IIQ: 3-17,75) dias.

Com EI fúngica: censurado na data do ecocardiograma TT/TE diagnóstico, ou seja, aquele com detecção de vegetação.

Sem EI fúngica: censurado ou no último ecocardiograma TT/TE realizado na internação index ou até 90 dias da alta hospitalar.

No que tange ao desfecho, 72 pacientes (43,9%) com candidemia evoluíram a óbito durante a internação index, sendo 3 deles do grupo com diagnóstico EI e 69 do grupo sem EI (P = 0,515). Entre os 45 pacientes com candidemia que tiveram nova internação no HCPA em menos de 90 dias após a alta, 6 deles pertencem ao grupo com EI, o que representa 85,7% dos casos de EI, e 39 deles ao grupo sem EI fúngica (P = 0,056).

Tabela 8. Desfechos.

Variável	Total n=164	EI Fúngica n=10	Sem EI Fúngica n=154	P-valor
Óbito intra-hospitalar	72 (43,9)	3 (30,0)	69 (44,8)	0,55
Troca valvar durante a internação devido à EI fúngica	1 (0,6)	1 (10,0)	-	-
Readmissão HCPA ≤ 90 dias da alta hospitalar	45/92 (48,9) 72 (43,9) óbito internação index	6/7 (85,7) 3 (30,0) óbito internação index	39/85 (45,9) 69 (44,8) óbito internação index	0,06

EI: endocardite fúngica; HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Dados apresentados como n (%)

5.3 Fatores preditores de endocardite fúngica por *Candida*

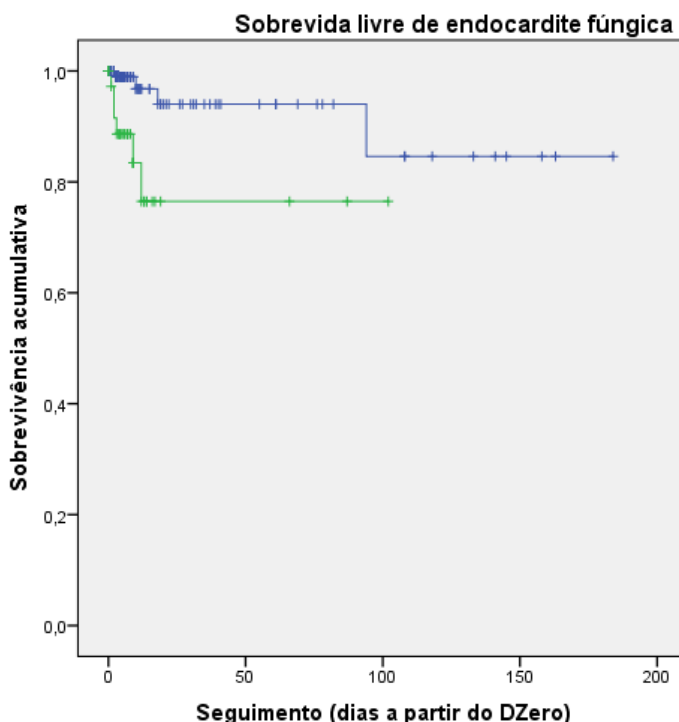
Ao analisar as variáveis estudadas baseando-se na curva de sobrevida livre de endocardite fúngica nota-se provável associação do diagnóstico prévio de insuficiência cardíaca à uma probabilidade maior de complicar com EI - HR 3,92 (IC95%: 1,13 - 13,6). A presença ou não da válvula cardíaca protética não se associou como fator de risco ou fator protetor para desenvolver EI no decorrer do tempo.

Além disso, percebe-se que pacientes que são usuários de dispositivos endovasculares, ou do tipo *Permcath* ou do tipo *Port-a-Cath*, parecem apresentar uma probabilidade maior de desenvolver EI do que os pacientes que não utilizam tais dispositivos quando avaliados em relação ao tempo.

Outros possíveis fatores de risco para desenvolvimento de EI identificados na análise referem-se à positividade dos culturais. Pacientes que tiveram nova cultura, ou periférica ou de cateter, positiva para *Candida* após a primeira negativa - entende-se, após clareamento - na mesma internação tiveram uma probabilidade, em qualquer ponto do tempo, maior de desenvolver EI em relação àqueles que não positivaram novamente os culturais.

Além disso, a presença de candidemia persistente, ou seja, uma ou mais hemoculturas ainda positivas 3 dias após a cultura *index* em pacientes em vigência de tratamento adequado, parece se associar a uma maior probabilidade de desenvolver endocardite fúngica no decorrer do tempo quando comparados com pacientes que não tiveram tal diagnóstico. A **Figura 3** exemplifica a sobrevida livre de endocardite através do tempo em pacientes sem candidemia persistente (azul) *versus* com candidemia persistente (verde). Percebe-se que, aos cinquenta dias de seguimento o grupo sem candidemia persistente apresentou uma sobrevida livre de EI de mais de 90%, enquanto no grupo com candidemia persistente esse valor é inferior a 80%.

Figura 3. Sobrevida livre de endocardite fúngica em pacientes com e sem candidemia persistente*.



* Ajustado para os fatores que integraram o modelo de regressão: insuficiência cardíaca, candidemia persistente, infecção por *Candida orthopsilosis*, nova disfunção valvar e uso de certos dispositivos endovasculares de curta e longa permanência.

Com EI fúngica: censurado na data do ecocardiograma TT/TE diagnóstico, ou seja, aquele com detecção de vegetação.

Sem EI fúngica: censurado ou no último ecocardiograma TT/TE realizado na internação index ou até 90 dias da alta hospitalar.

No que concerne à espécie de *Candida* isolada, a identificação da *Candida orthopsilosis* pareceu estar, em nossa amostra, relacionada a uma probabilidade maior de desenvolver EI no decorrer do tempo quando comparada às demais espécies identificadas no HCPA.

Tabela 9. Fatores preditores de endocardite fúngica.

Variável	HR (IC95%)	P Valor
Idade	0,96 (0,93-1,002)	0,063
Insuficiência cardíaca	3,92 (1,13-13,6)	0,031
Válvula cardíaca protética	7,19 (0,90-57,7)	0,063
Nova HMC positiva para <i>Candida sp.</i> após clareamento	7,71 (2,22-26,7)	0,001
Candidemia persistente	5,86 (1,60-21,4)	0,008

(≥ 1 HMC ≥ 3 dias após a index com a mesma espécie em pacientes em tratamento)		
Nova insuficiência valvar moderada/grave ecoTT	9,09 (1,87-44,2)	0,006
Variável	HR (IC95%)	P Valor
Nova insuficiência valvar moderada/grave ecoTE	4,29 (0,78-23,6)	0,095
Permcath	9,04 (2,32-35,1)	0,001
<i>Port-a-cath</i>	10,1 (1,94-52,9)	0,006
Cateter venoso central	0,058 (0,007-0,457)*	0,007
<i>Cândida orthopsilosis</i>	6,23 (1,75-22,1)	0,005

HR: hazard ratio; HMC: hemocultura; EcoTT: ecocardiograma transtorácico; EcoTE: ecocardiograma transesofágico

*Provável erro tipo alfa

6 DISCUSSÃO

A partir da análise dos dados encontrados e em comparação com outros estudos já realizados sobre este tema, com uma quantidade limitada de evidências no assunto, constata-se que foi encontrado um valor de incidência bastante aproximado. No presente estudo foi evidenciado 6,1% (IC95%: 2,4-9,8) de incidência de endocardite fúngica em pacientes com candidemia, enquanto que no estudo de coorte espanhol de 2015 de Fernández-Cruz *et al*, em que fora realizado ecocardiograma em todos os pacientes com candidemia, foi identificada uma incidência de 5,9% (IC95%: 2,5-9,3%) [9]. Em outro estudo, este conduzido com crianças em um hospital infantil, identificou-se uma incidência de 0,9% de endocardite em pacientes com candidemia [36]. Puig-Asensio *et al* identificaram, em outro hospital na Espanha, uma incidência de 1,9% em 2014 e Hitzenbichler *et al* uma incidência de 4,2% [7] [47]. Vale ressaltar que a amostra incluiu apenas pacientes que realizaram algum tipo de ecocardiografia a partir de 3 dias antes da primeira hemocultura positiva (tempo definido de forma arbitrária) até 90 dias após a alta. Isto corresponde a, apenas, 59,6% de todos os casos de ICS por *Candida sp.* identificados no período estudado, o que pode significar diagnósticos de EI não realizados.

Por outro lado, ao se comparar a mortalidade intra-hospitalar, atesta-se que o valor de 43,9% (IC95%: 36,3-51,5%) de mortalidade relacionada a candidemia no HCPA supera consideravelmente o encontrado pelo mesmo estudo espanhol, que foi de 30,5% (IC95%: 23,9-37,1%). Tal achado não se explica pelo perfil epidemiológico da amostra analisada, tendo em vista que a média do índice de comorbidades de Charlson foi similar entre os dois estudos: 3,9 (\pm 2,6) deste estudo *versus* 3,3 (\pm 2,5) do espanhol [9] [48]. Quando comparado com outros estudos, a mortalidade intra hospitalar por candidemia no HCPA ainda se mostra elevada. Puig-Asensio *et al*, no estudo citado anteriormente, por exemplo, identificaram uma mortalidade cumulativa em 30 dias de 30,4% [47]. Foong *et al*, entretanto, encontraram mortalidade semelhante à nossa: 41,9% em 90 dias [8]. Esta diferença entre a nossa instituição frente às demais indica sublinha a gravidade dessa condição e, paralelamente, necessidade da instituição em otimizar as medidas para o reconhecimento e tratamento desse agravo. Por exemplo, de todos os 10 pacientes com diagnóstico de EI, apesar da amostra representar duas indicações já bem estabelecidas (agente

infecioso ser a *Candida sp.* e o tamanho médio da vegetação ser superior a 10mm - $1,6 \pm 0,8$ cm) para abordagem cirúrgica conforme consta nas diretrizes do manejo de candidíase de 2016 da IDSA (do inglês *Infectious Diseases Society of America*), apenas um paciente realizou a troca valvar concomitante ao tratamento clínico [25].

Neste estudo, conduzido no HCPA, evidenciamos um caso de EF nos 3 pacientes com candidemia que possuíam válvula protética (33,3%) e, segundo Nasser *et al*, a incidência de endocardite é estimada em 16% nesta população. [49]. Apesar disso, não se identifica associação de risco clara entre os dois grupos - HR 7,19 (IC95% 0,90 - 57,7). Compreende-se que esse achado, com intervalo de confiança amplo, se deve às limitações estatísticas relacionadas ao pequeno número de pacientes com válvula protética que compunha a amostra (3/164, ou seja, 1,8%), configurando um erro tipo 2.

A presença de cateter venoso central foi relacionado como um fator de proteção em relação à endocardite por *Candida sp.* no trabalho desenvolvido (probabilidade 95% menor de desenvolver EI no decorrer do tempo). Entretanto, a literatura estabelece claramente a associação de risco não apenas de endocardite fúngica, mas também com EI de etiologia bacteriana com uso de cateter venoso central. Essa relação é conhecida desde antes dos primeiros diagnósticos serem realizados em vivos através de ecocardiografia, em 1984 [50–52]. Acredita-se que esse resultado esteja relacionado a um erro tipo 1, ou seja, um erro ao acaso que rejeita a hipótese nula quando ela é verdadeira. O mesmo é observado em relação ao cateter de hemodiálise de curta permanência, *Shilley*. É conhecido o risco do uso do dispositivo relacionado ao desenvolvimento do EI de qualquer etiologia, diferente do encontrado em nossa amostra em que não foi feito diagnóstico de EI em nenhum dos 62 pacientes que possuíam tal cateter implantado.

A relação de risco de candidemia persistente com EF evidenciada neste estudo foi semelhante à encontrada em outros. Ainda, a literatura vigente indica que este grupo de pacientes apresenta risco aumentado de outros desfechos adversos além da EF em comparação àqueles que apresentam clareamento nas hemoculturas de controle, inclusive no que tange à mortalidade, no entanto tal análise não foi feita neste trabalho.

Percentual significativo dos casos apresentou readmissão hospitalar em até 90 dias da internação *index*, especialmente nos casos de EF (85,7% dos casos), sinalizando que tais pacientes poderiam representar grupo de risco quanto ao

desenvolvimento de complicações relacionadas à candidemia. Foram coletadas novas hemoculturas em 33 das 45 readmissões; destes, 2 tiveram o diagnóstico de candidemia (6,1% da população submetida a coleta de hemoculturas), o que sinaliza o elevado grau de suspeição clínica que se deve ter no seguimento desta população [25]. Além disso, 10% dos diagnósticos de EF foram realizados na readmissão hospitalar em até 90 dias da alta, o que vai de encontro com outros casos descritos na literatura com evidência de EF em até um ano após o diagnóstico e tratamento da ICS [55].

Em relação aos achados da origem dos pacientes - comunidade ou nosocomial - percebe-se que 70,0% dos pacientes diagnosticados com EI eram oriundos da comunidade, fato que não seria esperado, uma vez que a maior parte dos casos de candidemia analisados (77,4%) eram de origem nosocomial. Tendo em vista que o uso de cateter venoso central de qualquer espécie está relacionado a complicações infecciosas em 5 a 26% dos casos, conforme visto por McGee *et al* [56], o fato de que a maioria dos pacientes diagnosticados com EI possuem algum tipo de dispositivo intravascular exemplifica e dimensiona este risco. Além disso, o fato de possivelmente estarem sujeitos a um maior tempo de candidemia até a busca por um serviço de saúde também poderia contribuir para que estes achados se justifiquem, apesar de Foong *et al* não ter encontrado tal associação, uma vez que a mediana de duração de dias de candidemia foi semelhante nos grupos com EF e nos grupos sem EF, a saber, 3 dias (IIQ: 2,0 - 5,5 e 2,0 - 4,0, respectivamente) [8].

Outro aspecto que suscita análises subsequentes é referente à espécie de *Candida* que mais comumente causou EI. Apesar de amplamente descrito na literatura que a *Candida albicans* seja a espécie que mais frequentemente está associada a infecções invasivas, conforme, por exemplo, o estudo francês de Leroy *et al*, que analisou a prevalência de infecções fúngicas invasivas em contexto de internação em UTI, identificou-se neste trabalho que a espécie associada a 60,0% (P = 0,019) dos casos de EI foi a *Candida orthopsilosis*. A diferença entre os grupos, apesar de estatisticamente significativa, pode não ser representativa dos casos que desenvolvem EF. Sabe-se que a infecção por *C. orthopsilosis* está altamente relacionada ao uso de cateteres endovenosos e, neste estudo, a maioria dos pacientes que foram diagnosticados com EF estavam em uso de algum tipo de dispositivo. Tendo isso em vista, não há evidências até o momento que suportem a

relação entre o gênero e EF, devendo mais estudos serem realizados a fim de confirmar esta associação [11] [57].

Este trabalho possui uma série de limitações. Inicialmente, por ser unicêntrico, apesar de ter sido realizado em um hospital terciário, acadêmico e de referência no Brasil. Em relação à amostra, somente foram incluídos os pacientes que realizaram ecocardiograma, não sendo analisados todos os casos de candidemia do banco de dados. Por tratar-se de um estudo retrospectivo que consiste na revisão de prontuários médicos, pode haver erros de registros, bem como informações discordantes em um mesmo caso. A análise dos intervalos de confiança do HR evidenciam um possível tamanho amostral não excelente, considerando sua abrangência.

Por fim, tendo em vista uma incidência de pelo menos 6 casos de EI a cada 100 pacientes com candidemia e que o tratamento da candidemia com *versus* sem EF difere em relação à dose do antifúngico, à duração de terapia e ao uso ou não de outras medidas não medicamentosas concomitantes (cirurgia, por exemplo), ainda que não tenha sido identificada diferença significativa na mortalidade durante a internação *index* entre os dois grupos, consideramos adequada a investigação sistemática de endocardite fúngica nos casos de candidemia do HCPA. Considerando que 6 dos 10 casos confirmados de EF realizaram tanto ecoTT quanto ecoTE, é possível que uma abordagem ecocardiográfica sequencial, inicialmente por meio do exame transtorácico e, posteriormente, com o uso da modalidade transesofágica seja fundamental para o diagnóstico preciso desta complicação [25] [54].

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo obteve, a partir do banco de dados de pacientes com candidemia no HCPA, a análise da incidência de EI e de seus fatores preditivos. Tendo em vista a complexidade dos casos estudados, assim como o grande impacto que a detecção de EF causada por *Candida sp.* possui na morbimortalidade da população mundial, associado ao fato de que até este momento não há uma quantidade expressiva de trabalhos publicados relacionado a este tema, acreditamos que este trabalho possa contribuir de forma significativa para a expansão dos conhecimentos de uma das mais temidas complicações relacionadas à candidemia - seja no âmbito individual, seja no âmbito populacional. Projeta-se, como próximas etapas, expandir o estudo para avaliação da incidência de outras complicações relacionadas à ICS por *Candida sp.* como, por exemplo, a endoftalmite fúngica. Além disso, pretende-se descrever detalhadamente os casos de EF identificados no período, visando identificar outros possíveis fatores associados para expandir a análise de risco.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Smith GM. Cryptogamic Botany. 1955.
2. Richardson MD. Changing patterns and trends in systemic fungal infections. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56 Suppl 1: i5–i11.
3. Perlroth J, Choi B, Spellberg B. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Med Mycol.* 2007;45: 321–346.
4. Kullberg BJ, Oude Lashof AML. Epidemiology of opportunistic invasive mycoses. *Eur J Med Res.* 2002;7: 183–191.
5. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018;36: 3043–3054.
6. Siciliano RF, Gualandro DM, Sejas ONE, Ignoto BG, Caramelli B, Mansur AJ, et al. Outcomes in patients with fungal endocarditis: A multicenter observational cohort study. *Int J Infect Dis.* 2018;77: 48–52.
7. Hitzenbichler F, Joha T, Simon M, Grosse J, Menhart K, Hellwig D, et al. Candida Endocarditis in Patients with Candidemia: A Single-Center Experience of 14 Cases. *Mycopathologia.* 2020;185: 1057–1067.
8. Foong KS, Sung A, Burnham JP, Kronen R, Lian Q, Salazar Zetina A, et al. Risk factors predicting Candida infective endocarditis in patients with candidemia. *Med Mycol.* 2020;58: 593–599.
9. 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: 1543–1549.
10. Barantsevich N, Barantsevich E. Diagnosis and Treatment of Invasive Candidiasis. *Antibiotics.* 2022;11. doi:10.3390/antibiotics11060718
11. Leroy O, Gangneux J-P, Montravers P, Mira J-P, Gouin F, Sollet J-P, 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.* 2009;37: 1612–1618.
12. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent J-L, 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.* 2011;39: 665–670.
13. Zhang AY, Shrum S, Williams S, Petnic S, Nadle J, Johnston H, et al. The Changing Epidemiology of Candidemia in the United States: Injection Drug Use

as an Increasingly Common Risk Factor-Active Surveillance in Selected Sites, United States, 2014-2017. *Clin Infect Dis.* 2020;71: 1732–1737.

14. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, Karchmer AW, Carmeli Y, Lichtenberg DA, et al. Risk factors for albicans and non-albicans candidemia in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2008;36: 1993–1998.
15. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med.* 2015;373: 1445–1456.
16. Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, Jiang Y, Raad I. The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer.* 2008;112: 2493–2499.
17. Sankar NP, Thakrar K, Rokas KE. Infective Endocarditis During the Infectious Diseases and Substance Use Disorder Syndemic: A Six-Year Case Series. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7: ofaa142.
18. Morelli MK, Veve MP, Lorson W, Shorman MA. *Candida* spp. infective endocarditis: Characteristics and outcomes of twenty patients with a focus on injection drug use as a predisposing risk factor. *Mycoses.* 2021;64: 181–186.
19. Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the “missing 50%” of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis.* 2013;56: 1284–1292.
20. Gherna M, Merz WG. Identification of *Candida albicans* and *Candida glabrata* within 1.5 hours directly from positive blood culture bottles with a shortened peptide nucleic acid fluorescence in situ hybridization protocol. *J Clin Microbiol.* 2009;47: 247–248.
21. Spanu T, Posteraro B, Fiori B, D’Inzeo T, Campoli S, Ruggeri A, et al. Direct maldi-tof mass spectrometry assay of blood culture broths for rapid identification of *Candida* species causing bloodstream infections: an observational study in two large microbiology laboratories. *J Clin Microbiol.* 2012;50: 176–179.
22. Clancy CJ, Nguyen MH. Diagnosing Invasive Candidiasis. *J Clin Microbiol.* 2018;56. doi:10.1128/JCM.01909-17
23. Arnold CJ, Johnson M, Bayer AS, Bradley S, Giannitsioti E, Miró JM, et al. *Candida* infective endocarditis: an observational cohort study with a focus on therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59: 2365–2373.
24. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis.* 2006;43: 25–31.
25. 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: e1–50.

26. Desnos-Ollivier M, Bretagne S, Lortholary O, Dromer F, French Mycoses Study Group N, Brieu CH Aix, T. Chouaki, et al. Echinocandins Susceptibility Patterns of 2,787 Yeast Isolates: Importance of the Thresholds for the Detection of FKS Mutations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66: e0172521.
27. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Nagy E, Dobiasova S, et al. *Candida krusei*, a multidrug-resistant opportunistic fungal pathogen: geographic and temporal trends from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005. *J Clin Microbiol.* 2008;46: 515–521.
28. Tsay S, Kallen A, Jackson BR, Chiller TM, Vallabhaneni S. Approach to the Investigation and Management of Patients With *Candida auris*, an Emerging Multidrug-Resistant Yeast. *Clin Infect Dis.* 2018;66: 306–311.
29. Lewis RE, Cahyame-Zuniga L, Leventakos K, Chamilos G, Ben-Ami R, Tamboli P, et al. Epidemiology and sites of involvement of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: a 20-year autopsy study. *Mycoses.* 2013;56: 638–645.
30. McCarty TP, Pappas PG. Invasive Candidiasis. *Infect Dis Clin North Am.* 2016;30: 103–124.
31. Ellis ME, Al-Abdely H, Sandridge A, Greer W, Ventura W. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965-1995. *Clin Infect Dis.* 2001;32: 50–62.
32. Lingappan A, Wykoff CC, Albin TA, Miller D, Pathengay A, Davis JL, et al. Endogenous fungal endophthalmitis: causative organisms, management strategies, and visual acuity outcomes. *Am J Ophthalmol.* 2012;153: 162–6.e1.
33. Gamaletsou MN, Kontoyiannis DP, Sipsas NV, Moriyama B, Alexander E, Roilides E, et al. *Candida* osteomyelitis: analysis of 207 pediatric and adult cases (1970-2011). *Clin Infect Dis.* 2012;55: 1338–1351.
34. Rammaert B, Desjardins A, Lortholary O. New insights into hepatosplenic candidosis, a manifestation of chronic disseminated candidosis. *Mycoses.* 2012;55: e74–84.
35. Mamtani S, Aljanabi NM, Gupta Rauniyar RP, Acharya A, Malik BH. *Candida* Endocarditis: A Review of the Pathogenesis, Morphology, Risk Factors, and Management of an Emerging and Serious Condition. *Cureus.* 2020;12: e6695.
36. Kara A, Devrim İ, Meşe T, Bayram N, Yilmazer M, Gülfidan G. The Frequency of Infective Endocarditis in *Candida* Bloodstream Infections: a Retrospective Study in a Child Hospital. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2018;33: 54–58.
37. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000;30: 633–638.
38. Fowler VG, Durack DT, Selton-Suty C, Athan E, Bayer AS, Chamis AL, et al. The 2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria. *Clin Infect Dis.*

2023;77: 518–526.

39. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, Bonaros N, Brida M, Burri H, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J*. 2023;44: 3948–4042.
40. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132: 1435–1486.
41. Cuervo G, Escrihuela-Vidal F, Gudiol C, Carratalà J. Current Challenges in the Management of Infective Endocarditis. *Front Med*. 2021;8: 641243.
42. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, Madsen T, Elming H, Jensen KT, et al. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. *N Engl J Med*. 2019;380: 415–424.
43. Evangelista A, Gonzalez-Alujas MT. Echocardiography in infective endocarditis. *Heart*. 2004;90: 614–617.
44. Smego RA Jr, Ahmad H. The role of fluconazole in the treatment of Candida endocarditis: a meta-analysis. *Medicine*. 2011;90: 237–249.
45. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4: 18026.
46. Seagle EE, Jackson BR, Lockhart SR, Jenkins EN, Revis A, Farley MM, et al. Recurrent Candidemia: Trends and Risk Factors Among Persons Residing in 4 US States, 2011-2018. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9: ofac545.
47. 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*. 2014;20: O245–54.
48. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40: 373–383.
49. Incidence and Risk of Developing Fungal Prosthetic Valve Endocarditis after Nosocomial Candidemia. *Am J Med*. 1997;103: 25–32.
50. Sawbridge D, Bond A, Taylor M, Abraham A, Teubner A, Abidin N, et al. Infective endocarditis as a complication of central venous catheters used for home parenteral nutrition: Experience from a national intestinal failure centre. *Clin Nutr*. 2018;37: S21.
51. Chrissoheris MP, Libertin C, Ali RG, Ghantous A, Bekui A, Donohue T. Endocarditis complicating central venous catheter bloodstream infections: a unique form of health care associated endocarditis. *Clin Cardiol*. 2009;32:

E48–54.

52. Tsao MM, Katz D. Central venous catheter-induced endocarditis: human correlate of the animal experimental model of endocarditis. *Rev Infect Dis.* 1984;6: 783–790.
53. Enoch DA, Yang H, Aliyu SH, Micallef C. The Changing Epidemiology of Invasive Fungal Infections. *Methods Mol Biol.* 2017;1508: 17–65.
54. Birmingham GD, Rahko PS, Ballantyne F 3rd. Improved detection of infective endocarditis with transesophageal echocardiography. *Am Heart J.* 1992;123: 774–781.
55. Late Recurrent Candida Endocarditis. *Chest.* 1991;99: 1531–1533.
56. McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med.* 2003;348: 1123–1133.
57. Mnichowska-Polanowska M, Adamowicz M, Wojciechowska-Koszko I, Kisiel A, Wojciuk B, Jarosz K, et al. Molecular Investigation of the Fatal Bloodstream Infection Case following Gastrectomy. *Int J Mol Sci.* 2023;24. doi:10.3390/ijms24076541