



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

RENATA FAGNANI

**ESTUDO EPIDEMIOLOGICO DAS CANDIDEMIAS HOSPITALARES
DE PACIENTES ADULTOS ATENDIDOS NO HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNICAMP**

Campinas – SP
2015

RENATA FAGNANI

**ESTUDO EPIDEMIOLOGICO DAS CANDIDEMIAS HOSPITALARES DE
PACIENTES ADULTOS ATENDIDOS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNICAMP**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade de Campinas para Obtenção de título de Doutora
em Ciências, área de concentração Clínica Médica

Orientação: Prof. Dra. Mariângela Ribeiro Resende

Co-Orientação: Profa. Dra. Maria Luiza Moretti

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DE
DOUTORADO DEFENDIDA PELA ALUNA RENATA FAGNANI, E
ORIENTADA PELA PROF^a DR^a MARIÂNGELA RIBEIRO RESENDE**

**Campinas – SP
2015**

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

F137e Fagnani, Renata, 1973-
Estudo epidemiológico das candidemias hospitalares de pacientes adultos atendidos no Hospital das Clínicas da Unicamp / Renata Fagnani. – Campinas, SP : [s.n.], 2015.

Orientador: Mariângela Ribeiro Resende.

Coorientador: Maria Luiza Moretti.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Candidemia. 2. Epidemiologia. 3. Candida. 4. Mortalidade. I. Resende, Mariângela Ribeiro, 1966-. II. Moretti, Maria Luiza, 1953-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Epidemiological study nosocomial candidemias of adults patients hospitalized in Hospital das Clínicas da Unicamp

Palavras-chave em inglês:

Candidemia

Epidemiology

Candida

Mortality

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Doutora em Clínica Médica

Banca examinadora:

Mariangela Ribeiro Resende

Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza

Eduardo Alexandrino Servolo de Medeiros

Afonso Celso Vigoritto

Renata Ferreira Magalhães

Data de defesa: 03-11-2015

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

Banca Examinadora da Tese de Doutorado

Orientador: Profª Drª Mariângela Ribeiro Resende

Co-Orientador: Profª Drª Maria Luiza Moretti

Membros:

1. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza

2. Eduardo Alexandrino Sérvolo de Medeiros

3. Afonso Celso Vigoritto

4. Paulo Eduardo Neves Ferreira Velho
--

**Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

A ata de defesa com as referidas assinaturas da banca encontra-se no processo
vida acadêmica do aluno.

Data: 03/11/2015

Dedicatória

A Deus

A minha querida e amada família:

Meus pais Rafael (In memorian) e Salete,

Meus irmãos Neto e Tuca (In memorian),

Cris e Luh.

Agradecimentos

Aos pacientes que participaram deste estudo.

À Profa. Dra. Mariângela Ribeiro Resende pelos ensinamentos, presença constante e horas de dedicação na realização desta Tese.

À profa. Dra. Maria Luiza Moretti pela valiosa contribuição durante a execução do estudo e na elaboração do artigo científico.

Ao Prof. Dr. Plínio Trabasso pelos ensinamentos.

Aos Colegas da Seção de Epidemiologia Hospitalar, em especial a Eliene por toda dedicação.

À equipe da CCIH, Mirtes, Sônia, Tiago, Christian, Luis Felipe e Luis Gustavo pela compreensão, amizade, apoio e colaboração.

À colega de pós-graduação Michela de Luca Ferrari pelos momentos compartilhados e pela amizade.

Aos queridos amigos, que participaram deste período na minha vida.

Introdução: Infecções de corrente sanguínea por *Candida* não *albicans* tem um impacto significativo sobre pacientes hospitalizados, incluindo aumento da morbidade e mortalidade. Este estudo foi realizado com objetivo de analisar os fatores de risco associados à infecção de corrente sanguínea causada por *Candida* não *albicans* e mortalidade hospitalar associada à candidemia.

Métodos: Estudo de coorte não concorrente envolvendo pacientes adultos com hemocultura positiva para *Candida* spp. internados de janeiro de 2006 a dezembro de 2010 em um hospital universitário de assistência terciária.

Resultados: Duzentos e quarenta e oito episódios de candidemia foram analisados, 115 (46,4%) foram causados por *Candida albicans*, 133 (53,6%) por *Candida* não *albicans*. A taxa geral de densidade de incidência das candidemias foi de 0,53 / 1.000 pacientes-dia. Imunodeficiência ($p < 0,001$) e ventilação mecânica ($p = 0,009$) foram independentemente associados a candidemia causada por *Candida* não *albicans*. A taxa de mortalidade hospitalar na coorte geral foi de 66,1%. A análise multivariada revelou que a idade ($p = 0,0209$), o diagnóstico de candidemia em unidade de terapia intensiva ($p = 0,014$), ventilação mecânica ($p = 0,004$) e uso prévio de antimicrobianos ($p = 0,001$) foram independentemente associados com a mortalidade hospitalar.

Conclusão: Esses resultados destacam a necessidade do reconhecimento precoce dos fatores de risco relacionados às infecções sanguíneas por *Candida* não *albicans*, com a finalidade de otimizar o tratamento e reduzir a mortalidade hospitalar dos pacientes com candidemia

ABSTRACT

Background: Non-*Candida albicans* bloodstream infections have a significant impact on the management of hospitalized patients, including morbidity and mortality. This study was performed in order to analyse the risk factors associated with bloodstream infection caused by non-*C. albicans* and hospital mortality associated with candidemia in patients at a tertiary care facility. Methods: a retrospective study involving patients over the age of 15 with a positive blood cultures for *Candida* spp. admitted at a Brazilian tertiary care university hospital from January 2006 to December 2010. Results: 248 candidemia episodes were analyzed, 115(46.4%) were caused by *C. albicans*, 133(53.6%) by non-*C.albicans*. The overall candidemia incidence density rate was 0.53/1,000 patient-days. Immunosuppressive status ($p<0.001$), and mechanical ventilation ($p=0.009$) were independently associated with non-*C. albicans* candidemia. The overall crude mortality rate was 66.1%. Multivariate analysis revealed that age ($p=0.0209$), a diagnosis of candidemia in an ICU ($p=0.014$), mechanicaventilation ($p=0.004$) and previous antimicrobial use ($p=0.001$) were independently associated with death. Conclusion: These results highlight the need of early recognition of the risk factors to optimize treatment and reduce mortality associated to candidemia.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Distribuição das espécies de *C. albicans* e *C. não albicans* de acordo com as unidades de internação no Hospital de Clínicas da Unicamp de 2006 a 2010 *pág.33*

Tabela 2 Densidade de Incidência (DI) anual das candidemias de acordo com unidade de internação no Hospital de Clínicas da Unicamp de 2006 a 2010 *pág. 34*

Tabela 3 Distribuição das espécies de *Candida* de acordo com o diagnóstico no momento da internação no Hospital das Clínicas na Unicamp de 2006 a 2010 *pág. 36*

Tabela 4 Fatores de risco relacionados às candidemias estratificadas em *C. albicans* e *C.não albicans* no Hospital das Clínicas Unicamp de 2006 a 2010 *pág.39*

Tabela 5 Análise multivariada dos fatores de risco relacionados às candidemias das *Candida não albicans* no Hospital das Clínicas da Unicamp de 2006 a 2010 *pág. 41*

Tabela 6 Análise das variáveis numéricas por grupo *C. albicans* e *C. não albicans* relacionadas às candidemias no Hospital das Clínicas da Unicamp de 2006 a 2010 *pág. 41*

Tabela 7 Fator de risco relacionado ao desfecho clínico dos episódios de candidemia no Hospital das Clínicas da Unicamp de 2006 a 2010 *pág. 45*

Tabela 8 Análise multivariada dos fatores de risco relacionados ao desfecho óbito com relação às candidemias no Hospital das Clínicas de 2006 a 2010 *pág. 46*

Tabela 9 Distribuição das espécies de *Candida* spp.de acordo com o desfecho no Hospital das Clínicas da Unicamp de 2006 a 2010 *pág. 46*

Tabela 10 Comorbidades associadas ao desfecho dos episódios de candidemia no Hospital das Clínicas da Unicamp de 2006 a 2010 *pág. 47*

Tabela 11 Análise das variáveis numéricas por grupo, alta e óbitos relacionados ao desfecho das candidemias no Hospital das Clínicas da Unicamp de 2006 a 2010 *pág. 47*

Tabela 12. Estudos que descrevem a distribuição das espécies mais frequentes de *Candida* spp. *pág. 53*

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
CVC	Catéter Vascular Central
CVD	Catéter Vesical de Demora
DI	Densidade de Incidência
EORT MSG	<i>European Organization for Research and treatment of Cancer and Mycoses Study Group</i>
ICS	Infecção de Corrente Sanguínea
INICC	<i>International Nosocomial Infection Control Consortium</i>
IRAS	Infecção Relacionada à Assistência a Saúde
ITU	Infecção de Trato Urinário
JICA	<i>Japan International Cooperation Agency</i>
NHSN	<i>National Healthcare Safety Network</i>
NPT	Nutrição Parenteral Total
PCIH	Programa de Controle de Infecção Hospitalar
SCOPE	<i>US Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance</i>
TCTH	Transplante de Células Tronco Hematopoieticas
UER	Unidade de Emergência Referenciada
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VM	Ventilação Mecânica

1. Introdução	15
1.1 Infecções relacionadas à assistência a saúde	15
1.2 Epidemiologia das Candidemias	16
1.3 Patogenicidade e fatores de risco relacionados às <i>Candida spp.</i>	17
1.4 Distribuições das <i>Candida spp.</i>	19
1.5 Desfecho associado a candidemia.....	21
2. Objetivos	23
3. Materiais e Métodos	24
3.1 Desenho do Estudo.....	24
3.2 Local da Pesquisa	24
3.3 População	24
3.3.1 Critérios de Inclusão:	25
3.3.2 Critérios de Exclusão:	25
3.4 Métodos	25
3.4.1 Coleta e processamento das hemoculturas	25
3.4.2 Coleta e análise das variáveis clínicas	26
3.5 Análise Estatística	27
3.6 Definições	27
3.7 Aspectos Éticos.....	30
3.8 Suporte Financeiro	30
3.9 Referências e citações bibliográficas	30
4. Resultados	31
4.1 Distribuição das Espécies	31
4.2 Densidades de Incidência	33

4.3 Caracterizações da População	34
4.4 Dispositivos invasivos e procedimentos cirúrgicos.....	36
4.5 Análise das variáveis relacionadas as espécies de <i>C. não albicans</i>	37
4.6 Desfecho	42
4.7 Espécies menos frequentes – Relato de casos	48
5. Discussão.....	50
5.1 Densidade de Incidência	50
5.2 Distribuição das espécies.....	51
5.3 Caracterização da população.....	53
5.4 Episódio de candidemia	54
5.5 Variáveis <i>Candida não albicans</i>	55
5.6 Desfecho	57
5.7 Tratamento.....	59
5.8 Considerações Finais.....	60
6. Conclusão	62
7. Referências Bibliográficas.....	63
9. Apêndice	72
10. ARTIGO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO	76

1. INTRODUÇÃO

1.1 INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA A SAÚDE

Estudos consistentes demonstram que as infecções relacionadas à assistência a saúde (IRAS) aumentam a morbidade e mortalidade que seriam esperados [1]. Nos Estados Unidos com relação as taxas de infecção, sabe-se que de 5% a 10% dos pacientes admitidos em hospitais de cuidados agudos virão adquirir IRAS, sendo a 8ª causa de morte com mais de 260.000 vidas perdidas anualmente. Aproximadamente 10% das IRAS são relacionadas à infecção de corrente sanguínea (ICS) [2] e que as *Candida spp.* São o sétimo agente das IRAS e primeiro das infecções de corrente sanguínea [3].

As IRAS, além de associadas a morbidade e a mortalidade são também associadas ao uso de recursos da assistência médica, sendo que a proporção de gastos atribuídos ao manuseio da IRAS é difícil de ser estimada [1;1]. Uma metá-análise realizada nos EUA que incluiu 26 estudos utilizando a estimativa de incidência do *National Healthcare Safety Network* (NHSN) do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) encontrou em sua estimativa de custos e dias a mais de permanência no hospital associadas a IRAS, que as infecções de corrente sanguínea (ICS) relacionadas a catéteres vasculares centrais (CVC) são as que apresentam custo mais elevado dentre as infecções relacionadas a procedimentos, com custo aproximado de 45.814 dólares e média de estadia de 10,4 dias a mais na internação hospitalar [4]. Os números de IRAS são passíveis de redução por meio da utilização de estratégias únicas ou múltiplas como higiene das mãos, isolamento de agentes epidemiologicamente importantes, programas de educação, boas práticas dos protocolos [1] e com a presença de um líder que tenha boa comunicação com as equipes multiprofissionais [5]. Segundo estudo realizado pelo *International Nosocomial Infection Control Consortium* (INICC) é possível reduzir o número de infecções relacionadas à catéteres vasculares e óbitos com medidas como aderência às normas de higiene das mãos, uso de barreira máxima para inserção de catéteres, uso de clorexidina como antisséptico e remoção precoce de catéteres desnecessários [6]. Com o intuito de minimizar as taxas de IRAS e colaborar com

os programas de controle de infecção hospitalar (PCIH), hoje há uma tendência para que as economias oriundas dos programas de prevenção de IRAS sejam aplicadas em melhorias institucionais e em materiais e equipamentos que colaborem com o serviço de controle de infecção hospitalar na prevenção das IRAS [4].

1.2 EPIDEMIOLOGIA DAS CANDIDEMIAS

A infecção fúngica tem surgido como um importante problema de saúde pública associada à mortalidade hospitalar nos EUA [4;7-9]. Entre os fungos de interesse médico, as leveduras do gênero *Candida* são de grande importância devido à alta frequência de colonização e infecção em humanos [10].

A incidência de *Candida* spp. em hemoculturas vem aumentando nos últimos 20 anos, sendo o 4º principal micro-organismo de ICS hospitalares nos EUA [11] e responsável por oito a 15% das sepSES hospitalares [11;12;12]. A literatura é controversa sobre a incidência está estabilizada [10] ou se vem aumentando em determinadas regiões geográficas [13]. Nos EUA, existem relatórios periódicos e que a epidemiologia tem sido estudada extensivamente na Europa e em alguns centros de pesquisa da América do Sul [10]. A maior parte dos países possui estudos limitados a períodos curtos e algumas instituições [14;15]. Nucci et al. [16] descreveram que a maioria dos estudos é conduzida no hemisfério norte, e que analisar as características epidemiológicas locais e globais são importantes levando-se em consideração a globalização e os movimentos migratórios internacionais. Como hoje ainda há deficiência na habilidade de prevenir e tratar infecções por *Candida albicans* e não *albicans*, os serviços e instituições devem se empenhar para colaborar com grandes vigilâncias sentinelas a fim de compilar informações sobre as candidemias invasivas [8;17].

No Brasil, pesquisa realizada com a mesma metodologia do *U.S. Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance* (SCOPE), as *Candida* spp. foram o 7º agente etiológico identificado nas ICS, com mortalidade variando de 53,4% para unidades não terapia intensiva e 85,9% para unidades de terapia intensiva (UTI) [18]. Um estudo de Nucci e colaboradores

[16] relataram que a densidade de incidência em diversos hospitais brasileiros é de 0,37 casos por 1000 pacientes-dia, sendo que uma das instituições reportou incidência variável de 0,38 a 0,83 casos por 1000 pacientes-dia em UTI. Outro estudo realizado em um complexo hospitalar no Brasil encontrou DI de 0,27 casos por 1000 pacientes-dia [19]. Já um estudo multicêntrico realizado em 16 hospitais espanhóis apresentou variabilidade na DI de 0,03 a 0,20 casos por 1000 pacientes-dia. Nucci et al. [16] afirmaram que as razões para alta incidência de candidemias ainda não estão claras e devem estar associadas a uma série de fatores.

1.3 PATOGENICIDADE E FATORES DE RISCO RELACIONADOS ÀS *Candida spp.*

A elevada taxa de candidemia pode ser relacionada com a capacidade destes micro-organismos em colonizar o ser humano. Vinte a 80% das espécies de *Candida spp.* estão localizadas no trato digestório de adultos saudáveis e aproximadamente de 20% a 30% das mulheres tem colonização vaginal por *Candida spp.* [10]. Portanto espécies de *Candida* podem ser causa de infecções locais como candidíase oral e vaginites não relacionadas às doenças invasivas. Contudo, a *Candida spp.* endógena pode causar doença invasiva em pacientes com alterações na microbiota humana devido a fatores como uso de antimicrobianos, procedimentos invasivos, agentes imunossupressores, tumores [17;20], prematuridade, transplante de órgãos [21], diminuição das secreções digestivas, deficiência de fatores nutricionais [22], disfunção qualitativa ou quantitativa de neutrófilos [8] e outros tratamentos adicionais realizados durante assistência hospitalar.

Além de colonizar os seres humanos, as cepas de *Candida spp.* também são encontradas em reservatórios ambientais. Portanto, a internação hospitalar pode favorecer o contato e exposição do indivíduo com fontes exógenas endêmicas, como exemplo as mãos mal higienizadas dos profissionais da saúde e superfícies ou equipamentos contaminados [23].

As doenças invasivas mais frequentes ocasionadas pelas *Candida spp.* são as infecções sanguíneas com ou sem disseminação para os olhos,

fígado, baço, ossos, valvas cardíacas, sistema nervoso central ou planos profundos como, por exemplo peritonites após cirurgias abdominais [17;20].

A candidemia acomete mais frequentemente pacientes imunocomprometidos que fazem uso de quimioterápicos, esteróides e catéteres vasculares [11;14;24-26]. O câncer é o diagnóstico mais comum entre as candidemias, estando presente entre 20% a 55% dos pacientes[27]. Contudo, com o passar dos anos, a *Candida* spp. passou a acometer também pacientes críticos não imunodeficientes, como pacientes cirúrgicos ou com doença renal [28], pacientes com traumas [29], com implante de dispositivos protéticos[30], com internação em UTI, com pancreatite necrotizante, grandes queimados [17], idosos [8], pacientes *Candida* spp. isoladas em outros sítios que não o sangue [31] e inúmeros outros como os que recebem hemotransusão [32].

Com a expansão da candidemia para outros pacientes críticos que não apenas os imunodeficientes, esta infecção tornou-se um problema para os hospitais de assistência terciária [23;27;33]. Dentre os fatores de risco os cateteres vasculares centrais (CVC) aparecem em uma frequência significativa. Parmeland e colaboradores [34] relataram em seu estudo que 100% dos pacientes com candidemia utilizaram CVC. Contudo, estes dispositivos nem sempre possuem uma associação clara com o episódio de candidemia o que dificulta elaboração de protocolos para pacientes com catéteres vasculares colonizados, pois há uma lacuna do que é evidência clínica e o que são informações subjetivas [16;35;36]. Mesmo com evidência controversa, Chalmers e colaboradores [37] descreveram em seu trabalho que na presença de candidemia o CVC deve ser removido sempre que possível.

O desenvolvimento de novas tecnologias referentes aos fármacos, procedimentos e produtos hospitalares utilizados na assistência terciária também podem ocasionar novos efeitos deletérios nas alterações imunológicas propiciando aumento nos episódios de candidemia. Este fato demonstra a importância de realizar constantemente vigilância epidemiológica para construção do cenário das candidemias, com a finalidade de continuar a direcionar os tratamentos, visando a diminuição da mortalidade e dos custos hospitalares [38;39].

1.4 DISTRIBUIÇÕES DAS *Candida* spp.

Mais de duzentas espécies de *Candida* têm sido descritas, mas apenas algumas são responsáveis por infecções em seres humanos [28]. Recentemente novas ferramentas são utilizadas para revisão taxonômica, as espécies de maior interesse clínico são *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida guilliermondii*, *Candida lusitanae* e algumas novas descrições como a *Candida dubliniensis*, *Candida kefyr*, *Candida rugosa*, *Candida famata*, *Candida utilis*, *Candida lipolytica*, *Candida norvegenesis*, entre outras espécies [24].

Com relação à distribuição das espécies, há predominância da *Candida albicans* (37% a 56,4%) [7;34;40]. Nos EUA as *C. albicans* são a causa de 47% a 60% das candidemias [27]. Em estudo multicêntrico realizado na América Latina; no Brasil, na Argentina e no Chile a frequência de *Candida albicans* foi de 40,9%; enquanto que na Colômbia, Equador e Venezuela houve uma maior proporção de *C. albicans*, pois estas representaram 62% dos casos de candidemia [16]. Contudo, vem sendo documentado um aumento das infecções por *Candida* não *albicans* [17;26] fato este que confirma a mudança da epidemiologia das *Candida* spp. invasivas ao longo das últimas décadas. A exposição de pacientes à terapia antifúngica pode estar relacionada com o aumento de infecções por *C. não albicans* [17;41]. Em alguns estudos a somatória das *C. não albicans* é superior ao número de *C. albicans* [26]. Em um estudo multicêntrico retrospectivo de oito anos de vigilância realizado na parte ocidental da Arábia Saudita os autores encontraram predominância das *Candida* não *albicans* em 65,9% dos episódios de candidemia [42].

Os estudos apresentam uma grande diversidade com relação a frequência das *Candida* não *albicans*: *Candida parapsilosis* 11,5% a 25%, *Candida glabrata* 6,3% a 25%, *Candida tropicalis* 7,1% a 17,6%, *Candida krusei* 2,7% a 4,4% e *Candida guilliermondii* 0,3% a 6,5% [7;34;40]. No Brasil, na Argentina e no Chile a *C. albicans* é seguida pela *C. tropicalis* 20,9% e *C. parapsilosis* 20,5% [16]. A distribuição das espécies varia de acordo com a população, área geográfica [7;40] e instituição estudada [43].

A população estudada influencia na espécie da *Candida* que causa a infecção, pois já existem estudos que correlacionam a espécie com características específicas dos pacientes. A *C. parapsilosis* é comumente relacionada a infecções de dispositivos vasculares e uso de nutrição parenteral, pois possui a capacidade de aderência e desenvolvimento de biofilmes em dispositivos [38;44], o que faz com que a *C. parapsilosis* seja um importante patógeno nosocomial. Conforme citado por Canton e colaboradores [44] a *C. parapsilosis* foi diferenciada em três espécies: *C. parasilosis*, *C. orthopsilosis* e *C. methapsilosis* que agora fazem parte do complexo *psilosis*, no qual há diferença na suscetibilidade antifúngica e na virulência.

Outro exemplo é a *C. tropicalis* que é a levedura mais frequente em pacientes onco-hematológicos e transplantados [16;45], sendo a aquisição da *C. tropicalis* nesta população atribuída a pressão seletiva e indução de resistência devido ao uso de fluconazol [27]. Outro autor, Quindos [38] relatou associação de *C. glabrata*, *C. tropicalis* e *C. krusei* com idosos, pacientes com cirurgias abdominais, tumores sólidos, transplantes e uso prolongado de corticosteróides. Há também relato da associação *C. glabrata* a pacientes diabéticos e da *C. albicans* ser agente frequente de fontes abdominais de infecção [46].

Além da variabilidade das espécies na população estudada, há também as diferenças numéricas na distribuição dos casos, sendo que a incidência de candidemia é superior nas UTI com relação aos demais setores do hospital [34].

Com relação área geográfica estudada, Chai e colaboradores [45] relatam que em países de clima tropical, a temperatura e a umidade podem favorecer a adaptação ambiental da *C. tropicalis* e potencializar a exposição dos pacientes a fontes ambientais. Já a *C. glabrata* aparece como importante agente etiológico nos EUA e no norte da Europa [38;47] e *C. parapsilosis* em parte da Europa e da Ásia [47].

1.5 DESFECHO ASSOCIADO A CANDIDEMIA

A letalidade devido à candidemia é inaceitavelmente alta [38]. A candidemia geralmente é difícil de ser tratada e de ser diagnosticada acarretando alta taxa de mortalidade, custo elevado [23], dias a mais de permanência hospitalar e está geralmente associada a pacientes críticos, devido as condições de debilidade e necessidade de procedimentos invasivos que favorecem a ICS [25;48]. Nos EUA a taxa de mortalidade varia de 29% a 76%, com mortalidade hospitalar atribuída de 49% [11]. Em outros estudos realizados em diferentes países encontra-se taxa de mortalidade variando de 47% a 59% [25;49]. Em estudo realizado por Wey et al. (1988) a curva de mortalidade dos casos e controles foi de 57% e 19% respectivamente [50].

A identificação o mais breve possível da espécie possibilita a utilização do antifúngico apropriado [37], dose adequada, início precoce e duração correta do tratamento: fatores protetores para evitar a mortalidade dos pacientes com candidemia [13;14;28;41]. Porém mesmo com o antifúngico correto, a mortalidade pode ser influenciada pela gravidade da doença de base e da espécie de *Candida* [17;34], outros fatores que pioram o prognóstico são a exposição dos pacientes aos antimicrobianos devido a presença de infecções bacterianas sistêmicas concomitantes ou quadro clínicos de sepse [17;26;26;44;44], neutropenia e idade elevada [13]. Quindos [39] relatou em seu estudo que mais pesquisas são necessárias para associar enfermidades e outras variáveis à elevada mortalidade dos pacientes com candidemia.

Os recentes fármacos antifúngicos com menos efeitos adversos e maior eficácia melhoraram o prognóstico das candidemias, porém estas novas tecnologias aumentaram os custos atribuíveis às infecções fúngicas. Neste novo cenário, deve-se pesar o equilíbrio entre o benefício ao paciente e os custos de tratamento [51]. Além de se considerar os custos, deve-se evitar a exposição do paciente a tratamentos não necessários. Zilbelberg e Shorr [32] sugerem em seu estudo que a equipe médica deve atentar aos fatores de risco para infecções fúngicas e entender as questões que potencializam a ocorrência da candidemia, focando seus esforços não apenas na prevenção, mas também no diagnóstico e tratamento precoce.

O propósito do presente estudo é analisar a distribuição das *Candida* spp., as características clínicas associadas às infecções de corrente sanguínea por *Candida* não *albicans* e os fatores relacionados ao desfecho desfavorável dos pacientes com candidemia no Hospital de Clínicas da Unicamp.

2. OBJETIVOS

Objetivo geral

Estudar a epidemiologia e o prognóstico de candidemias em hospital de ensino do sudeste brasileiro (hospital das Clínicas da Unicamp)

Objetivos específicos

1. Descrever a densidade de incidência (DI) das candidemias em adultos no período de 2006 a 2010 nas unidades Clínico-Cirúrgicas e nas Unidades de Terapia Intensiva no Hospital de Clínicas da Unicamp.
2. Identificar fatores associados a infecções de corrente sanguínea por espécies de *C. não albicans* em adultos do Hospital de Clínicas da Unicamp.
3. Determinar a mortalidade dos episódios de candidemia em adultos no Hospital de Clínicas da Unicamp.
4. Identificar fatores preditores associados ao desfecho óbito em pacientes adultos com candidemia no Hospital de Clínicas da Unicamp.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Em uma coorte foram realizados dois estudos sendo um caso-caso para análise dos fatores de risco entre *Candida albicans* e *Candida* não *albicans* e um coorte não concorrente para análise dos fatores de risco relacionados à mortalidade. Estudo descritivo e unicêntrico realizado com dados referentes ao período de 2006 a 2010.

3.2 LOCAL DA PESQUISA

O Hospital das Clínicas (HC) da Unicamp é um hospital público terciário, de ensino, vinculado à Faculdade de Ciências Médicas que presta assistência terciária a pacientes adultos e pediátricos das populações da macrorregião de Campinas, de outras regiões do Estado de São Paulo, de Minas Gerais e de territórios nacionais. No período do estudo o HC apresentou uma média anual de 13.804 internações e 375 leitos ativos, sendo 37 leitos de unidades de terapia intensiva (UTI). Além dos leitos de internação a infraestrutura contempla atendimento ambulatorial, 24 salas cirúrgicas, unidade de emergência referenciada, unidade de transplante de medula óssea, hospital-dia, serviço de hemodiálise e laboratórios de procedimentos especializados [52].

3.3 POPULAÇÃO

Foram selecionados pacientes internados no HC da Unicamp e que apresentaram hemoculturas positivas para leveduras do gênero *Candida* no período de 2006 a 2010.

3.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

- Pacientes com idade maior ou igual a 15 anos, internados no HC no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2010 e
- Pacientes com hemocultura positiva para levedura do gênero *Candida* coletada por punção de veia periférica.

3.3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

- Pacientes com ausência de dados no prontuário médico;
- Pacientes internados em unidades pediátricas;
- Pacientes com hemoculturas coletadas de catéteres sem pareamento com hemoculturas coletadas por punção periférica;
- Pacientes com episódios polifúngicos em hemoculturas;
- Pacientes com mais de um episódio de candidemia na mesma internação.

3.4 MÉTODOS

3.4.1 COLETA E PROCESSAMENTO DAS HEMOCULTURAS

As amostras das hemoculturas foram solicitadas de acordo com os critérios da equipe assistencial das unidades e coletadas por punção de veia periférica, seguindo os protocolos clínicos pré-estabelecidos da instituição, sendo coletadas de duas a três amostras, antes ou no início do pico febril e antes da antibioticoterapia. A coleta foi feita preferencialmente em duas punções distintas, sendo o volume por frasco de hemocultura preconizado de cinco a 10 mililitros para pacientes adultos.

Após a coleta, as hemoculturas foram processadas pelo Setor de Microbiologia do Laboratório de Patologia Clínica do HC Unicamp. As amostras de sangue foram inoculadas em frasco Bact/ALERT® (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) e incubadas 37°C sob agitação em equipamento próprio da BioMérieux®. Quando positivo para levedura, uma amostra do material, do tubo de hemocultura, foi semeada em placa de Ágar Sabouroud dextrose e incubada a 35°C. As leveduras isoladas foram identificadas por métodos clássicos e

também pelo método automatizado-VITEK2 da BioMerieux® (YST REF 21343 154 card; Lab Equipment bioMérieux, Inc., North Carolina, USA).

As *Candida* não *albicans* deste estudo foram submetidas ao sequenciamento, pois após a seleção, os isolados não *albicans* na micoteca que estavam estocados em água destilada e temperatura ambiente foram reativados em meio líquido YMA (glicose, extrato de levedura, peptona, extrato de malte, água destilada), sendo realizada as seguintes etapas:

- Isolamento em CHROMagar Candida® (Becton Dickinson)
- Subcultivo em ágar Sabouroud dextrose;
- Identificação por meio do micro arranjo de DNA
- Sequenciamento do DNA
- Realização do método de micro diluição em caldo utilizando-se “dry plate” (Eiken Co) [53].

3.4.2 COLETA E ANÁLISE DAS VARIÁVEIS CLÍNICAS

Os dados clínicos foram obtidos dos prontuários médicos e do sistema informatizado do hospital e coletados desde o dia da internação dos pacientes até a data do óbito ou saída da instituição. Para coleta de dados foi elaborado formulário específico (APÊNDICE) com dados referentes a:

- Identificação do fungo: espécie, data coleta da mostra, data da saída do resultado, biologia molecular realizada;
- Identificação do paciente: nome, gênero, nascimento, especialidade médica responsável, enfermaria na qual foi identificado o fungo, internação em UTI, internações prévias, encaminhamentos de outros serviços;
- Fatores de risco: motivo da internação, doença de base, escore Charlson, procedimentos cirúrgicos, transplantes, uso de antimicrobianos, dispositivos invasivos, nutrição parenteral total, hemodiálise, neutropenia, radioterapia;
- Achados microbiológicos: micro-organismos isolados em espécime clínico anterior ao episódio documentado de candidemia;

- Classificação da candidemia: primeiro ou segundo episódio, polifúngica, candidemia primária sanguínea ou relacionada a catéteres ou ao sítio cirúrgico ou infecção de trato urinário;
- Tratamento antifúngico: classe, dosagem/dia, via de administração, data de início, data de término do tratamento;
- Desfecho: alta, óbito e data da saída da instituição.

As condições de comorbidades foram ponderadas pelo índice de Charlson atualizado [54].

Após a coleta, os dados foram registrados em planilha de Excel para posterior análise estatística das informações coletadas.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise exploratória de dados foi realizada por meio de medidas resumo (frequência, porcentagem, média, desvio padrão, mínimo, mediana e máximo). As variáveis numéricas, foram comparados por meio do teste de Mann-Whitney. A associação entre as variáveis categóricas foi verificada por meio do teste de Qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Os fatores associados à espécie e ao desfecho foram avaliados por meio de regressão logística com o critério de seleção de variáveis *stepwise backward*. A tendência linear da incidência ao longo dos anos foi avaliada por meio do teste de Cochran-Armitage. O software utilizado foi o “Statistical Analysis System” (SAS) para Windows versão 9.4 – SAS Institute Inc, Cary, NC, USA.

O nível de significância adotado foi de 5%.

3.6 DEFINIÇÕES

Candidemia: Definida com infecção fúngica confirmada segundo a *European Organization for Research and treatment of Cancer and Mycoses Study Group* [55].

Cultura de sangue positiva obtida de uma ou mais amostras de veia periférica com crescimento de *Candida* spp. no qual temporalmente estava associada a sinais e sintomas clínicos de infecção (febre, calafrio ou hipotensão) [56].

Candidemia hospitalar: episódio hospitalar de infecção onde há cultura positiva após 72 horas de internação hospitalar, sem vigência de foco infeccioso prévio a internação; exceto reinternação hospitalar das infecções cirúrgicas conformes critérios descritos pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC).

Candidemia sanguínea primária: hemocultura positiva sem relação com outras topografias infecciosas.

Candidemia relacionada a catéteres vasculares centrais: hemocultura positiva para mesma levedura isolada, pelo método Maki, na ponta do catéter vascular central.

Candidemia relacionada ao trato urinário: hemocultura positiva para mesma espécie de levedura isolada em urocultura prévia.

Candidemia relacionada a sítios cirúrgicos: hemocultura positiva para leveduras na vigência de infecções de sítio cirúrgico.

Densidade de incidência: número de casos multiplicado por 1000 e dividido pela somatória de pacientes-dia. Os dados de pacientes-dias das unidades de internação foram retirados do site da Intranet do Hospital de Clínicas da Unicamp [52]. A Fórmula da densidade de incidência = $(n \text{ casos}) \times 1000 / \sum \text{pacientes-dia da unidade}$.

Escore de Gravidade do Paciente: O escore baseado no índice de comorbidade Charlson modificado por Quin utilizado neste estudo é um método que prediz a mortalidade hospitalar baseado em uma pontuação que pondera as condições de comorbidades e que segue a pontuação descrita no quadro 1 [54].

Quadro 1. Pontuação Escore Charlson de acordo com a comorbidade

Comorbidade	Pontuação
Insuficiência Cardíaca Congestiva	2 pontos
Demência	2 pontos
Doença Crônica Pulmonar	1 ponto
Doença Reumatológica	1 ponto
Doença Hepática leve	2 pontos
Doença moderada/grave Hepática	4 pontos
Diabete <i>mellitus</i> complicada	1 ponto
Hemiparaplegia	2 pontos
Doença Renal	1 ponto
Tumores	2 pontos
Doença Onco-Hematológica	2 pontos
Metástases	6 pontos
HIV	4 pontos

Mortalidade hospitalar: frequência de pacientes que tiveram desfecho óbito.

Neutropenia: hemograma com contagem de granulócitos inferior a 1000 células/mm³.

Pacientes imunodeficientes: indivíduos portadores de vírus da imunodeficiência humana (HIV), doenças onco-hematológicas, tumores sólidos, transplantados de órgãos ou medula óssea.

Polifúngica: mais de uma espécie de *Candida* isolada no episódio de candidemia independentemente do número de amostras coletadas.

Terapia empírica não realizada: ausência de tratamento antifúngico ou classe antifúngica inadequada de acordo com a espécie e suscetibilidade da cepa de *Candida* spp.

3.7 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas com aprovação sem restrições (Protocolo No 1242/2011). Por tratar-se de um estudo retrospectivo no qual suas informações foram coletadas dos prontuários alocados no serviço de arquivo médico e do sistema informatizado da instituição, não acarretou aos pacientes nenhum procedimento e nem coleta de espécimes clínicos adicionais.

Como o estudo não implicou riscos diretos aos pacientes, foi solicitado ao Comitê de Ética e Pesquisa a liberação da necessidade de obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido dos pacientes envolvidos no estudo. O estudo manteve anônimo o nome de todos os pacientes envolvidos e os pesquisadores se comprometeram a respeitar todas as diretrizes e as normas da resolução CNS/MS 196/96.

3.8 SUPORTE FINANCEIRO

Esta pesquisa fez parte de projeto temático de “Novas tecnologias diagnósticas de infecção fúngica em pacientes imunocomprometidos” em cooperação com a Universidade de Chiba e *Japan International Cooperation Agency* (JICA), sendo que o presente estudo não recebeu suporte financeiro.

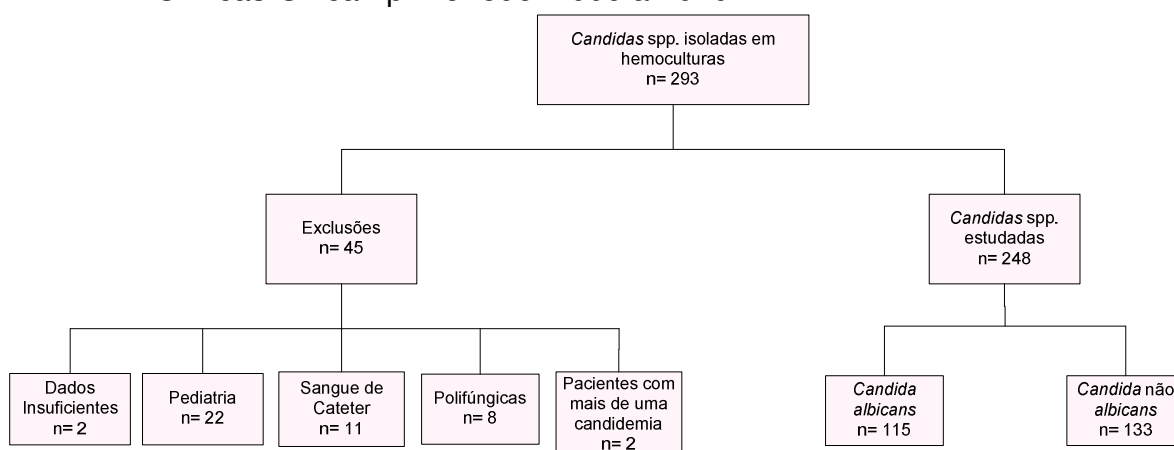
3.9 REFERÊNCIAS E CITAÇÕES BIBLIOGRÁFICAS

As referências e citações bibliográficas estão de acordo com as normas preconizadas pela Faculdade de Ciências Médicas e Biblioteca Central da Unicamp, que adotou as normas dos manuscritos submetidos às revistas biomédicas publicadas pelo grupo Vancouver.

4. RESULTADOS

No período de cinco anos, foram identificadas 293 cepas de *Candida* spp. em hemoculturas. Quarenta e cinco pacientes foram excluídos, por informações clínicas insuficientes ou por não contemplarem os critérios de inclusão no estudo, sendo estudados 248 pacientes de pacientes com candidemia.

Figura 1. Fluxograma das *Candida* spp. isoladas em hemoculturas. Hospital das Clínicas-Unicamp. Período: 2006 a 2010



4.1 DISTRIBUIÇÃO DAS ESPÉCIES

Na distribuição das espécies observamos que a totalidade de *C. não albicans* foi de n=133/248 (53,6%) enquanto que as *C. albicans* foram isoladas em n=115/248 (46,4%) das amostras nas diferentes unidades de internação (Tabela 1). As *Candida* não *albicans* tiveram a seguinte distribuição: *C. tropicalis* n=54/248 (21,8%); *C. parapsilosis* n=31/248 (12,5%); *C. glabrata* n=29/248 (11,7%); *C. krusei* n=9/248 (3,6%); *C. guilliermondii* n=4/248 (1,7%); *C. kefyr* n=3/248 (1,2%) e *C. dubliniensis*, *C. lipolytica*, *C. rugosa* com representatividade de n=1/248 (0,4%) cada (Gráfico 1).

Tabela 1. Distribuição das espécies de *C. albicans* e *C. não albicans* de acordo com as unidades de internação no Hospital de Clínicas da Unicamp de 2006 a 2010

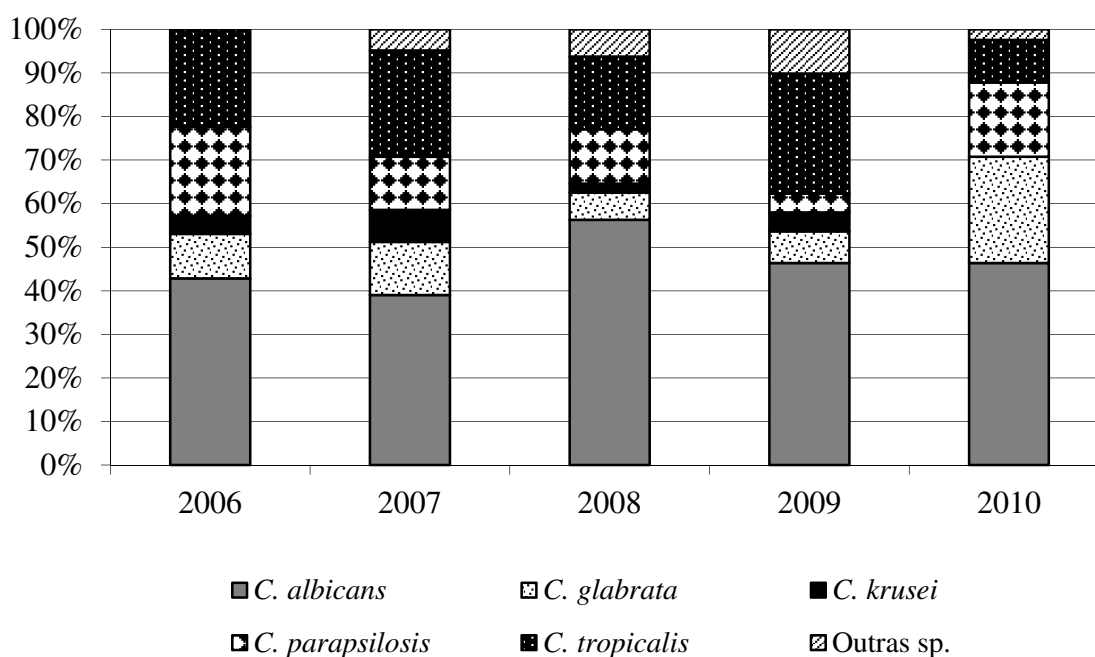
	<i>C. albicans</i> n= 115		<i>C. não albicans</i> n=133		Total n=248	Valor de p
UTI, n (%)	30	(26,1)	33	(24,8)	63	
Hematologia, Oncologia, Reumatologia e TCTH*	2	(1,74)	17	(12,8)	19	
Clínica	18	(15,6)	20	(15,5)	38	0,0210
Emergência Cirúrgica e ortopedia	28	(24,4)	19	(14,3)	47	
Emergência Clínica e UER	18	(15,6)	20	(15,1)	38	
Gastrologia	19	(16,5)	24	(18,1)	43	

Clínica: Medicina Interna e Cirurgia Vascular, Dermatologia, Neurologia e Urologia, Moléstias Infeciosas, Cardiologia, Pneumologia e Nefrologia

* Unidade de Emergência Referenciada

& TCTH: transplante de células tronco hematopoéticas

Gráfico1. Distribuição das *Candida* spp. de 2006 a 2010 no Hospital de Clínicas da Unicamp



Outras sp.: *C. guilliermondii*; *C. Keffyr*; *C. dubliniensis*, *C. lipolytica*, *C. rugosae*

4.2 DENSIDADES DE INCIDÊNCIA

A densidade de incidência (DI) anual das candidemias teve uma variabilidade de 0,41 a 0,72 por 1000 pacientes-dia. A DI geral das *Candida albicans* foi de 0,25 com variabilidade anual de 0,18 a 0,33 por 1000 pacientes-dia e de 0,28 de *C. não albicans* com variabilidade anual 0,22 a 0,39 por 1000 pacientes-dia. Não houve diferença estatística ao comparar-se a DI geral e anual das *C. albicans* com as *C. não albicans* ($p=0,133$). Ao estratificar-se os episódios de acordo com as unidades de internação, a densidade de incidência mostrou-se superior nas unidades de terapia intensiva com relação às clínico-cirúrgicas ($p<0,001$), tanto para *C. albicans* e *C. não albicans* (Tabela 2).

Tabela 2. Densidade de Incidência (DI) anual das candidemias de acordo com unidade de internação no Hospital de Clínicas da Unicamp de 2006 a 2010

		Terapia Intensiva			Clínico-Cirúrgicas			TOTAL			<i>p</i>
		DI	(n)	Pdia	DI	(n)	Pdia	DI	(n)	Pdia	
C. albicans	2006	0,34	(3)	8792	0,21	(18)	82563	0,23	(21)	91355	-----
	2007	0,21	(2)	9670	0,17	(14)	79433	0,30	(16)	89103	-----
	2008	1,16	(12)	10324	0,18	(15)	83334	0,29	(27)	93658	-----
	2009	0,69	(7)	10112	0,29	(25)	85148	0,33	(32)	95260	-----
	2010	0,58	(6)	10274	0,14	(13)	89457	0,19	(19)	99731	-----
	TOTAL	0,61	(30)	49172	0,20	(85)	419935	0,25	(115)	469107	<0,001
C. não albicans	2006	0,68	(6)	8792	0,26	(22)	82563	0,31	(28)	91355	-----
	2007	0,93	(9)	9670	0,20	(16)	79433	0,28	(25)	89103	-----
	2008	0,48	(5)	10324	0,19	(16)	83334	0,22	(21)	93658	-----
	2009	0,79	(8)	10112	0,34	(29)	85148	0,39	(37)	95260	-----
	2010	0,49	(5)	10274	0,19	(17)	89457	0,22	(22)	99731	-----
	TOTAL	0,67	(33)	49172	0,23	(100)	419935	0,28	(133)	469107	<0,001

DI: Densidade de incidência = $(n) \times 1000 / \sum$ pacientes-dia da unidade.

Pdia= \sum pacientes-dia da unidade. (n) = casos

4.3 CARACTERIZAÇÕES DA POPULAÇÃO

Com relação às características demográficas observamos mediana de 55 anos (15- 90) de idade e predomínio do gênero feminino $n=163/248$ (65,7%). Os diagnósticos mais frequentes no momento da internação foram os tumores sólidos $n=56/248$ (22,5%); emergências cirúrgicas $n=44/248$ (17,7%); infecções $n=29/248$ (11,7%); doenças do trato digestivo $n=26/248$ (10,5%); doenças hematológicas $n=24/248$ (9,7%); doenças cardiovasculares $n=24/248$ (9,7%); doenças autoimunes $n=14/248$ (5,6%). Os diagnósticos com menor prevalência foram relacionados às doenças respiratórias $n=12/248$ (4,8%); doenças renais $n=5/248$ (2,0%); aids $n=4/248$ (1,6%); diabetes mellitus $n=4/248$ (1,6%); neurológicos $n=3/248$ (1,2%); intoxicações exógenas apresentaram $n=2/248$ (0,8%) e ocorreu um (0,4%) caso de internação devido a distúrbio hidroeletrolítico. A diferenciação entre *C. albicans* e *C. não albicans* é apresentada na Tabela 3.

Tabela 3. Distribuição das espécies de *Candida* de acordo com o diagnóstico no momento da internação no Hospital das Clínicas na Unicamp de 2006 a 2010

	<i>C.albicans</i>		<i>C. não albicans</i>		Total
	n=115		n=133		n=248
Tumores sólidos, n (%)	22	(39,3)	34	(60,7)	56
Emergências Cirúrgicas	21	(47,7)	23	(52,3)	44
Infecções	15	(51,7)	14	(48,3)	29
Trato Gastrointestinal	15	(57,7)	11	(42,3)	26
Hematológicos	0	(0,0)	24	(100,0)	24
Cardiovasculares	12	(50,0)	12	(50,0)	24
Autoimunes	9	(64,3)	5	(35,7)	14
Respiratório	9	(75,0)	3	(25,0)	12
Renal	3	(60,0)	2	(40,0)	5
Hiv	3	(75,0)	1	(25,0)	4
Diabete <i>mellitus</i>	3	(75,0)	1	(25,0)	4
Demência	1	(50,0)	1	(50,0)	2
AVC*	1	(100,0)	0	(0,0)	1
Intoxicações exógenas	1	(50,0)	1	(50,0)	2
Distúrbios hidroeletrólíticos	0	(0,0)	1	(100,0)	1

*AVC= Acidente vascular cerebral

A maior frequência de *C. não albicans* foi observada nos pacientes com doenças onco-hematológicas (Tabela 3) sendo que os isolados nos tumores sólidos foram *C. glabrata* (n=12), *C. parapsilosis* (n=11), *C. tropicalis* (n=10) e *C. dubliniensis* (n=1) enquanto que nas doenças hematológicas foi observada a seguinte distribuição: *C. tropicalis* (n=10), *C. krusei* (n=6), *C. parapsilosis* (n=5), *C. glabrata* (n=1), *C. kefyr* (n=1) e *C. guilliermondii* (n=1).

Dentre os 248 pacientes, 222 (89,5%) foram classificados como hospitalares e 26 (10,5%) como candidemias de pacientes oriundos de outros

serviços de saúde. Ao serem avaliados a totalidade de episódios verificamos que n=111/248 (44,8%) foram relacionados a topografias infecciosas: catéteres vasculares centrais n=52/248 (20,9%), trato urinário n=31/248 (12,5%), sítio cirúrgico n=28/248 (11,3%).

Antes da ocorrência do episódio estudado de candidemia, n=160/248 (64,5%) pacientes apresentaram culturas positivas para micro-organismos oriundos de espécimes clínicos (sangue, urina, fragmento de tecidos, secreções traqueais ou de sítio cirúrgico), sendo destes n=116/160 (72,5%) bactérias Gram negativas, n=41/160 (25,6%) bactérias Gram positivas. Dentre as bactérias, as espécies mais frequentes foram *Escherichia coli* (n=35), *Klebsiella* spp. (n=30), *Pseudomonas* spp. (n=25), *Enterobacter* spp. (n=21), *Staphylococcus aureus* (n=21), *Acinetobacter* spp. (n=18), *Staphylococcus coagulase* negativo (n=12), *Enterococcus* spp. (n=11), *Stenotrophomonas* sp. (n=11). Além das infecções bacterianas, três leveduras foram identificadas em uroculturas.

Fluconazol foi utilizado antes do episódio de candidemia por n=46/248 (18,5%) dos pacientes, sendo 15 em uso profilático para pacientes com doenças hematológicas, 28 tratamentos empíricos e três tratamentos antifúngicos micro biologicamente documentados de infecções de trato urinário.

4.4 DISPOSITIVOS INVASIVOS E PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS

No estudo n=141/248 (56,8%) dos pacientes utilizaram ventilação mecânica (VM), n=190/248 (76,6%) catéter vesical de demora (CVD) e a grande maioria dos pacientes n=217/248 (87,5%) utilizaram catéter vascular central (CVC). Houve predomínio dos catéteres vasculares centrais de curta permanência tipo Intracath® que representou n=208/248 (95,8%) dos catéteres vasculares, também foi observado seis flebotomias, dois catéteres de longa permanência, sendo um semi-implantável tipo Hickman® e um totalmente implantável tipo Port-a-cath®; e apenas um catéter central de inserção periférica (PICC).

Dentre os pacientes que apresentaram candidemia, n=137/248 (55,2%) realizaram procedimentos cirúrgicos, sendo em n=111/248 (81,0%)

cirurgias abdominais. Neste grupo de cirurgias as mais frequentes foram: laparotomia exploradora (n=42), transplante hepático (n=6), colectomia (n=7), gastrectomia (n=7), e gastroduodenopancreatectomia (n=5). Com relação aos outros sítios que não o abdominal, observou-se a seguinte classificação: ortopédicas (n=14), neurológicas (n=6), cardiovasculares (n=4), cirurgias otorrinolaringológicas (n=2) e cirurgia torácica (n=1).

4.5 ANÁLISE DAS VARIÁVEIS RELACIONADAS AS ESPÉCIES DE *C. não albicans*

As seguintes variáveis foram associadas com a ocorrência de *C. não albicans*: pacientes imunodeficientes ($p=0,0002$), neutropenia ($p<0,0001$); catéteres vasculares centrais ($p=0,0338$), uso prévio de antifúngico ($p=0,0107$), uso prévio de fluconazol ($p=0,0030$) e dias de nutrição parenteral-variável contínua ($p=0,0398$) (Tabela 4 e Tabela 6). Na análise multivariada foram identificados como risco independente para candidemias por *C. não albicans*: Paciente imunodeficientes ($p<0,0001$) e ventilação mecânica ($p=0,0097$) como observa-se na tabela 5.

Tabela 4. Fatores de risco relacionados às candidemias estratificadas em *C. albicans* e *C. não albicans* no Hospital das Clínicas Unicamp de 2006 a 2010

	<i>C. albicans</i> n=115	<i>C. não albicans</i> n=133	Valor p	OR	CI 95%
Gênero masculino, n (%)	44 (38,2)	41 (30,8)	0,2194	0,71	0,2–1,2
Idade (anos)					
< 65	79 (68,7)	90 (67,7)	0,8267	1,04	0,6–1,7
≥ 65	36 (31,3)	43 (32,3)			
Hospitalização Prévia	29 (25,2)	36 (27,1)	0,7416	1,10	0,6–1,9
Unidade de Admissão					
UTI*	30 (26,1)	33 (24,8)	0,8179	0,93	0,5–1,6
Clinico-Cirúrgica	85 (73,9)	100 (75,2)			
Admissão: > 10 dias	80 (69,6)	91 (68,4)	0,8462	0,95	0,5–1,6
< 10 dias	35 (30,4)	42 (31,6)			
Charlson Escore (Escore ≥1)	79 (68,7)	100 (75,2)	0,2560	1,38	0,8–2,4
Paciente imunodeficiente	25 (21,7)	59 (44,3)	0,0002	2,87	1,6–5,0
Neutropenia	0 (0,0)	17 (12,8)	< ,0001	-----	-----
Transplante (sólido ou TCTH)	5 (4,4)	6 (4,5)	0,9504	1,03	0,3–3,5
Catéter Vascular Central	95 (82,6)	122 (91,7)	0,0338	2,33	1,0–5,1
Ventilação Mecânica	58 (50,4)	83 (62,4)	0,0583	1,63	0,9–2,7
Catéter Vesical de Demora	82 (71,3)	108 (81,2)	0,0679	1,73	0,9–3,1
Nutrição Parenteral	51 (44,3)	73 (54,8)	0,0985	1,52	0,9–2,5
Hemodiálise	19 (16,5)	17 (12,8)	0,4055	0,74	0,3–1,5

Continuação

Continuação							
Procedimentos cirúrgicos	63	(54,8)	74	(55,6)	0,8924	1,03	0,6 –1,7
Múltiplos	27	(23,5)	30	(22,5)	0,8633	0,94	0,5 –1,7
Abdominal	48	(41,7)	63	(47,3)	0,3742	1,25	0,7 –2,0
Infecção Bacteriana Previa	72	(53,9)	85	(54,1)	0,9721	1,01	0,6 –1,6
Gram positivo	19	(16,5)	22	(16,5)	0,9967	1,00	0,5 –1,9
Gram negativo	53	(46,1)	63	(47,4)	0,8402	1,05	0,6 –1,7
Antimicrobiano prévio	109	(94,7)	124	(93,2)	0,6107	0,75	0,2 –2,1
Antifúngico prévio	15	(13,0)	35	(26,3)	0,0107	2,38	1,2 –4,6
Fluconazol	12	(10,4)	34	(25,5)	0,0030	2,94	1,4 –6,0
Anfotericina	2	(1,7)	3	(2,3)	0,7735	1,30	0,2 –7,9

*UTI: unidade de terapia intensiva

Tabela 5. Análise multivariada dos fatores de risco relacionados às candidemias por *Candida* não *albicans* no Hospital das Clínicas da Unicamp de 2006 a 2010

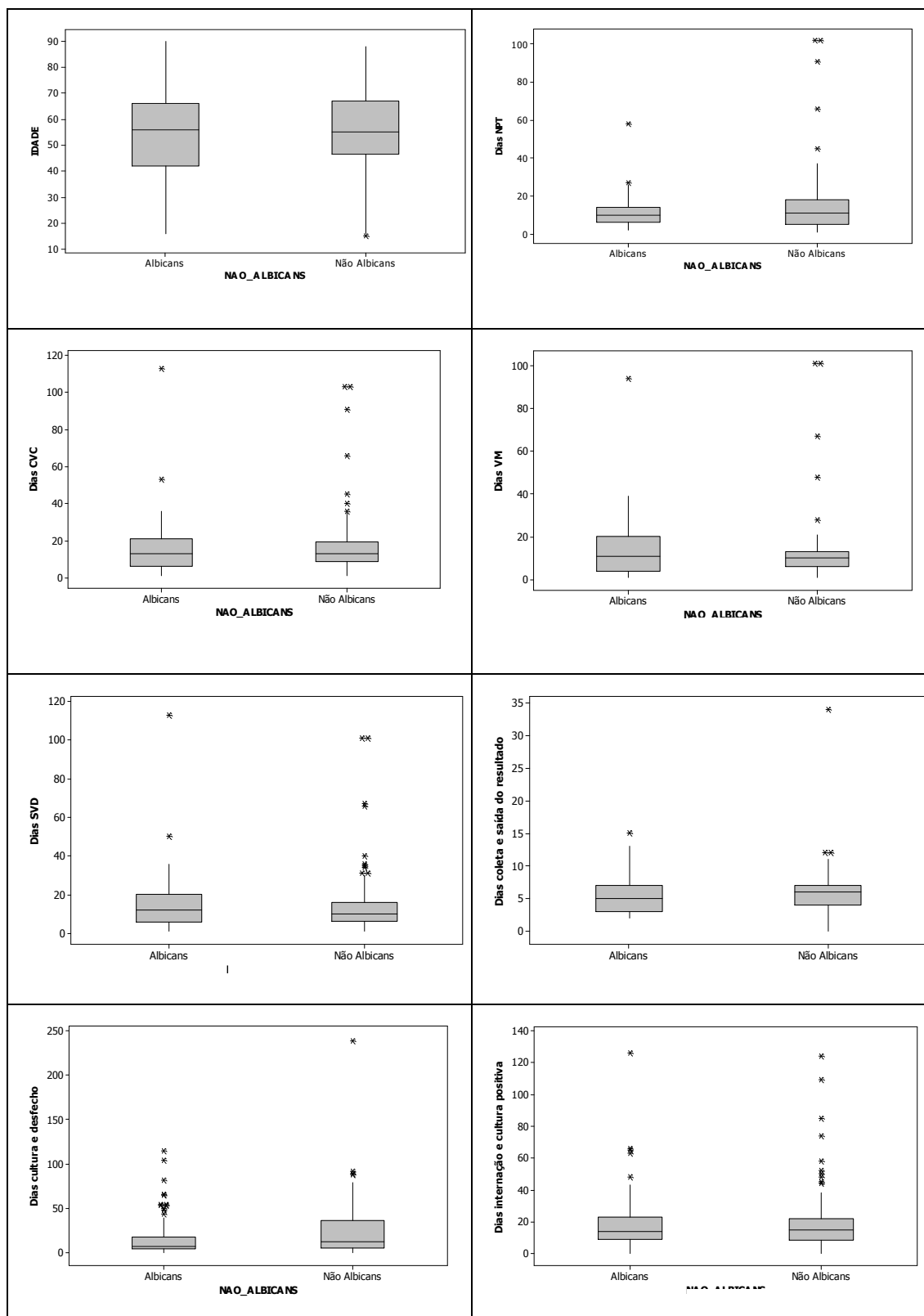
	Odds Ratio	95% IC		Valor p
Paciente Imunodeficiente	3,58	1,972	6,515	<0,0001
Ventilação Mecânica	2,07	1,193	3,603	0,0097

Tabela 6. Análise das variáveis numéricas por grupo *C. albicans* e *C. não albicans* relacionadas às candidemias no Hospital das Clínicas da Unicamp de 2006 a 2010

Variáveis Contínuas	<i>C. albicans</i>	<i>C. não albicans</i>	Valor p	OR	95% IC
Idade, Mediana (Min-Max)	56 (16 – 90)	55 (15 – 88)	0,3055	1,00	0,99-1,02
Dias nutrição parenteral	10 (2 – 58)	11 (1 -102)	0,0398	1,02	1,00-1,05
Dias catéter vascular central	13 (1 – 113)	13 (1 – 103)	0,2411	1,01	0,99-1,02
Dias de ventilação mecânica	11 (1 - 94)	10 (1 – 101)	0,4555	1,00	1,00-1,02
Dias de catéter urinário	12 (1 – 113)	10 (1 – 101)	0,5039	1,00	0,98-1,02
Dias entre coleta e resultado	5 (2 – 15)	6 (0 – 34)	0,0669	1,10	0,99-1,23
Dias candidemia e desfecho	7 (0 – 115)	12 (0 - 239)	0,0297	1,01	1,00-1,02
Dias internação a candidemia	14 (0 – 126)	15 (0 – 124)	0,7814	1,00	0,98-1,01

Dentre as variáveis para *C. não albicans*, foi encontrado diferença com nível de significância de 5% apenas para mediana de dias de utilização de NPT ($p= 0,0398$) e para mediana de dias entre a candidemia e o desfecho ($p= 0,0297$). (Tabela 6)

Quadro 02. Boxplots das variáveis numéricas contínuas por grupo de *albicans* e não *albicans* no Hospital das Clínicas da Unicamp de 2006 a 2010



4.6 DESFECHO

A taxa geral de mortalidade foi de $n=164/248$ (66,1%) e em 30 dias a mortalidade foi de $n=137/248$ (55,2%), sendo que dentre as *C. albicans* a mortalidade foi de $n=80/115$ (69,5%) e dentre as espécies de *C. não albicans* a mortalidade foi de $n=84/133$ (63,1%). Considerando a totalidade dos episódios, a mediana de dias de internação entre o diagnóstico da candidemia e o desfecho “óbito” foi de seis dias (0-239), enquanto para o desfecho “alta” a mediana foi de 20 dias (2-104). Nos gráficos 2 e 3 pode-se observar as curvas de Kaplan Meier.

Gráfico 2. Curva de Kaplan-Meier para a amostra geral dos episódios de candidemia de 2006 a 2010 no Hospital de Clínicas da Unicamp

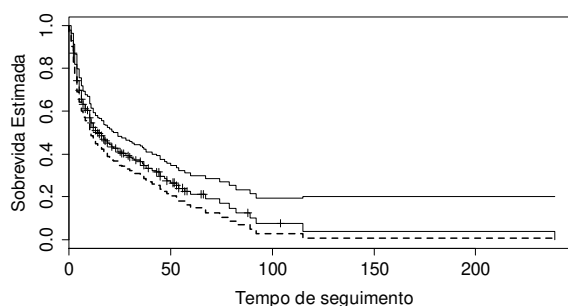
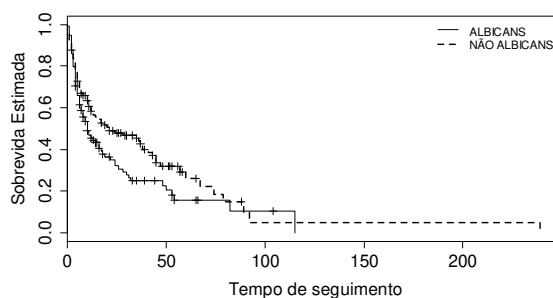


Gráfico 3. Curva de Kaplan-Meier espécie de *C. albicans* e *C. não albicans* dos episódios de candidemia de 2006 a 2010 no Hospital de Clínicas da Unicamp



Idade superior a 65 anos ($p=0,0533$), pacientes imunodeficientes ($p=0,0161$), utilização de ventilação mecânica ($p=0,0006$), catéter vesical de demora ($p=0,0210$), hemodiálise ($p=0,0028$), cirurgias abdominais ($p=0,0241$), candidemia diagnosticada em UTI ($p=0,0256$), uso prévio de antimicrobianos ($p=0,0028$) e terapia antifúngica inapropriada para o tratamento da candidemia ($p=0,0184$) foram associados ao desfecho clínico óbito (Tabela 7). Foi observada maior mortalidade nos primeiros sete dias após a data da candidemia ($p<0,0001$).

Na análise multivariada, idade (variável contínua, à medida que a idade avança passa a contribuir para o desfecho óbito), diagnóstico de candidemia em UTI, ventilação mecânica e uso prévio de antimicrobiano foram variáveis independentes associadas a óbito (Tabela 8). Não houve relação das espécies de *Candida albicans* e *Candida não albicans* com o desfecho óbito e o óbito de acordo com a espécie de *Candida* está descrita na Tabela 9. Nesta casuística o escore de Charlson também não foi correlacionado ao óbito hospitalar (Tabela 10).

Tabela 7. Fator de risco relacionado ao desfecho clínico dos episódios de candidemia no Hospital das Clínicas da Unicamp de 2006 a 2010

	Alta		Óbito		Valor p	OR	95% IC
	n=84		n= 164				
Sexo masculino, n (%)	33	(39,2)	52	(31,7)	0,2348	0,71	0,4 – 1,2
Idade ≥ 65 anos	20	(23,8)	59	(35,9)	0,0533	1,79	0,9 – 3,2
Admissão Prévia	19	(22,6)	46	(28,1)	0,3583	1,33	0,7 – 2,4
Internação > 10 dias	56	(66,7)	115	(70,1)	0,5780	1,17	0,6 – 2,0
UTI*	14	(16,7)	49	(29,8)	0,0256	2,13	1,1 – 4,1
Charlson (Escore ≥ 1)	58	(69,1)	121	(73,8)	0,4316	1,26	0,7 – 2,2
Paciente imunodeficiente	37	(44,1)	47	(28,6)	0,0161	1,96	1,1 – 3,4
Neutropenia	5	(5,9)	12	(7,3)	0,6878	1,24	0,4 – 3,6
Transplante (sólido ou TMO)	3	(3,5)	8	(4,9)	0,6376	1,38	0,3 – 5,3
Catéter Vascular Central	72	(85,7)	145	(88,4)	0,5435	1,27	0,5 – 2,7
Ventilação Mecânica	35	(41,6)	106	(64,6)	0,0006	2,55	1,4 – 4,3
Catéter Vesical de Demora	57	(67,8)	133	(81,1)	0,0210	2,03	1,1 – 3,7
Nutrição Parenteral	45	(53,5)	79	(48,2)	0,4211	0,80	0,4 – 1,3
Hemodiálise	6	(7,1)	30	(18,3)	0,0228	2,91	1,1 – 7,3
Cirurgia	55	(65,5)	82	(50,0)	0,0212	0,53	0,3 – 0,9
Múltiplos procedimentos	16	(19,1)	41	(25,0)	0,2931	1,41	0,7 – 2,7
Abdominal	46	(54,7)	65	(39,6)	0,0241	0,54	0,3 – 0,9
Infecção Prévia	51	(60,7)	83	(50,6)	0,1317	0,66	0,3 – 1,1
Antimicrobiano Prévio	73	(86,9)	160	(97,5)	0,0028	6,02	1,8 – 19,5
Antifúngico Prévio	15	(17,8)	35	(21,3)	0,5180	1,24	0,6 – 2,4
Fluconazol	14	(16,7)	32	(19,5)	0,5857	1,21	0,6 – 2,4
Anfotericina B	1	(1,2)	4	(2,4)	0,5169	2,07	0,2 – 18,8
Terapia antifúngica inadequada	8	(9,5)	36	(21,9)	0,0184	2,67	1,1 – 6,0
Dias entre candidemia e desfecho < 7	16	(19,1)	91	(55,4)	< 0,001	4,69	2,3 – 9,3

* UTI: Unidade de Terapia Intensiva

Tabela 8. Análise multivariada dos fatores de risco relacionados ao desfecho óbito com relação às candidemias no Hospital das Clínicas de 2006 a 2010

	Odds Ratio	95% IC		valor P
Idade (variável contínua)	1,02	1,003	1,042	0,0209
Intervalo da candidemia ao desfecho (dias)				
< 7 e 7-30	5,71	2,660	12,346	< 0,001
< 7 e > 30	10,00	4,273	25,256	< 0,001
Unidade Terapia Intensiva	2,64	1,218	5,759	0,0140
Uso prévio antimicrobiano	15,21	3,027	76,426	0,0010
Ventilação Mecânica	2,72	1,373	5,398	0,0041

Tabela 9. Distribuição das espécies de *Candida* de acordo com o desfecho no Hospital das Clínicas da Unicamp de 2006 a 2010

	Alta n= 84		Óbito n= 164		Total N=248
<i>C. albicans</i>, n (%)	35	(30,4)	80	(69,6)	115
<i>C. não albicans</i>	49	(36,8)	84	(63,2)	133
<i>C. tropicalis</i>	19	(35,2)	35	(64,8)	54
<i>C. parapsilosis</i>	15	(48,4)	16	(51,6)	31
<i>C. glabrata</i>	10	(34,5)	19	(65,5)	29
<i>C. krusei</i>	0	(0,0)	9	(100,0)	9
<i>C. guilliermondii</i>	2	(50,0)	2	(50,0)	4
<i>C. kefyr</i>	1	(33,3)	2	(66,6)	3
<i>C. dubliniensis</i>	1	(100,0)	0	(0,0)	1
<i>C. lipolytica</i>	0	(0,0)	1	(100,0)	1
<i>C. rugosa</i>	0	(0,0)	1	(100,0)	1

Tabela 10. Comorbidades associadas ao desfecho dos episódios de candidemia no Hospital das Clínicas da Unicamp de 2006 a 2010

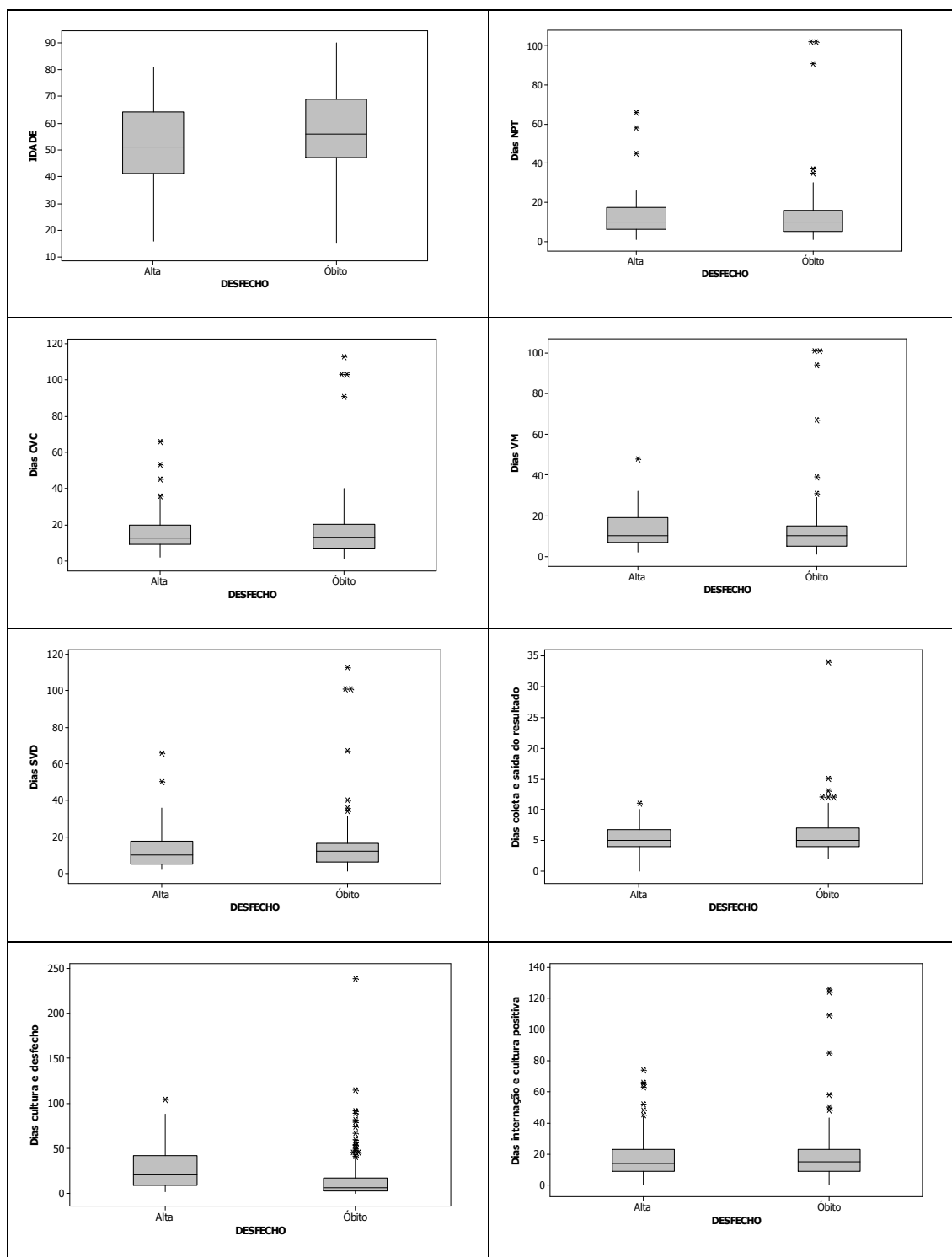
	Alta n=84		Óbito n=164		Total n=248	Valor P
Ausência de comorbidades, n (%)	26	(37,7)	43	(62,3)	69	0,2606
Comorbidades (<i>Charlson</i>)	58	(32,4)	121	(67,6)	179	
Charlson - <i>Escore</i>						
Escore 1	3	(15,8)	16	(84,2)	19	
Escore 2	37	(40,2)	55	(59,8)	92	
Escore 3	5	(29,4)	12	(70,6)	17	
Escore 4	10	(27,1)	27	(72,9)	37	-----
Escore 5	1	(14,3)	6	(85,7)	7	
Escore 6	2	(33,3)	4	(66,7)	6	
Escore 7	0	(0,0)	1	(100,0)	1	

Tabela 11. Análise das variáveis numéricas por grupo alta e óbitos relacionados ao desfecho das Candidemias no Hospital das Clínicas da Unicamp de 2006 a 2010.

<i>Variáveis Contínuas</i>	Alta	Óbito	Valor P	OR	95% CI
Idade, Mediana (Min-Max)	51 (16 – 81)	56 (15 – 90)	0,0373	1,01	1,0– 1,0
Dias de nutrição parenteral	10 (1 – 66)	10 (1 -102)	0,8227	0,99	0,9– 1,0
Dias de catéter vascular central	12.5(2 – 66)	13 (1 – 113)	0,7192	1,00	0,9– 1,0
Dias de ventilação mecânica	10 (2 – 48)	10 (1 – 101)	0,0777	1,02	0,9– 1,0
Dias de catéteres urinário	10 (2 – 66)	12 (1 – 113)	0,1447	1,01	0,9–1,0
Dias entre coleta e resultado	5 (0 –11)	5 (2 – 34)	0,4574	1,03	0,9–1,1
Dias candidemia até desfecho	20 (2 – 104)	6 (0 – 239)	0,0054	0,98	0,9–1,0
Dias internação a candidemia	14 (0 – 74)	15 (0 – 126)	0,9055	1,00	0,9–1,0

Dentre as variáveis numéricas do desfecho, foi encontrada diferença ao nível de significância de 5% apenas para mediana de dias de idade ($p= 0,0373$) e para mediana de dias entre a candidemia e o desfecho ($p= 0,0054$) (Tabela 11).

Quadro 3. Boxplots das variáveis numéricas contínuas por grupo de alta e óbito das candidemias no Hospital das Clínicas da Unicamp de 2006 a 2010.



4.7 ESPÉCIES MENOS FREQUENTES – RELATO DE CASOS

Candida dubliniensis. Paciente masculino, 24 anos com diagnóstico de neurinoma acústico bilateral internou no hospital dia 04/12/2008 na enfermaria de neurocirurgia. Realizou cirurgia no crânio para retirada de tumor de fossa posterior no dia 11/12/2008. Nesta mesma data teve dispositivos invasivos inseridos: VM, CVD, CVC e foi transferido para unidade de terapia intensiva onde apresentou ICS por *Klebsiella oxytoca* e *Enterobacter cloacae* diagnosticada no dia 13/12/2008 e tratada com carbapenêmico. Doze dias após internação, no dia 16/12/2008 apresentou novo pico febril com hemocultura positiva para *C. dubliniensis*. Apesar do resultado da cultura ter sido liberada apenas no dia 23/12/2008 o paciente iniciou tratamento antifúngico dia 18/12/2008 com fluconazol 400 mg/dia por 10 dias. O paciente recebeu para alta hospitalar.

Candida lipolytica. Paciente masculino, 55 anos, internou dia 12/11/2008 na unidade de Emergência Clínica com diagnóstico de artrite séptica, insuficiência cardíaca congestiva e diabetes *mellitus*. O paciente realizou três procedimentos cirúrgicos para desbridamento e limpeza de articulação, sendo o primeiro realizado no dia 03/12/2008, data em que foram inseridos dispositivos invasivos: VM, CVD, CVC. O paciente não apresentou micro-organismos isolados em culturas prévias, mas fez uso de quinolona, ampicilina-sulbactam, metronidazol, glicopeptídeos, cefalosporinas de 3ª geração e carbapenens. Trinta e dois dias após a internação, no dia 14/12/2008, o paciente coletou hemocultura que foi positiva para *C. lipolytica*. Paciente foi a óbito dia 15/12/2008 sem iniciar tratamento antifúngico. O resultado da cultura da *C. lipolytica* foi liberado dia 23/12/2008.

Candida rugosa. Paciente masculino, 52 anos, internou no dia 30/7/2009 com infarto agudo do miocárdio na Unidade de UTI Coronariana. O paciente não realizou cirurgias e não teve dispositivos invasivos prévios ao episódio de candidemia. Iniciou febre, sendo coletadas culturas de espécimes clínicos no dia 07/8/2009; nestas culturas houve crescimento de *C. rugosa* em hemocultura e urocultura. Apesar do resultado da hemocultura ter saído seis dias após, no dia 13/8/2009, o paciente iniciou tratamento com Fluconazol 400g no dia 10/08/2009. No dia 11/8/2009 ele apresentou piora clínica sendo necessário

realizar intubação orotraqueal, passagem de CVC e CVD. O paciente evoluiu com choque séptico e pneumonia bacteriana, falecendo no dia 22/8/2009.

5. DISCUSSÃO

5.1 DENSIDADE DE INCIDÊNCIA

A incidência da candidemia varia nos hospitais do mundo e pode estar associada a cenários complexos como a gravidade do paciente, localização geográfica das instituições e qualidade de assistência e saúde oferecida aos pacientes [27;33;39;57;58].

Durante os cinco anos de estudo a DI geral das candidemias por 1000 pacientes-dia teve variabilidade anual de 0,41 a 0,72 sendo superior dos demais estudos pesquisados mas que apresentaram grande variabilidade: DI de 0,05 a 0,41 por 1000 pacientes-dia em estudos realizados na Tailândia [43;59]; DI de 0,04 a 0,11 por 1000 pacientes-dia em estudo multicêntrico realizado no Reino Unido [37]; 0,02 por 1000 pacientes-dia em estudo unicêntrico realizado nos EUA [60] e 0,06 a 0,14 por 1000 pacientes-dia em estudo unicêntrico realizado na Turquia [61]. Em uma publicação referente aos países da América Latina a incidência geral foi de 0,23 por 1000 pacientes-dia sendo que no Brasil a incidência foi de 0,26 (variabilidade 0,14 a 0,30) por 1000 pacientes-dia [40]. Em estudo multicêntrico realizado no Brasil, os autores encontraram DI geral de 0,37 por 1000 pacientes-dia, com uma variação entre os centros de 0,20 a 0,52 por 1000 pacientes-dia [10]. Tais estudos apontam que nesta instituição os dados se assemelham as DI mais elevadas encontradas no estudo brasileiro. O presente estudo, portanto apresenta um elevado número de candidemias hospitalares com relação aos demais estudos que calcularam a densidade de incidência por 1000 pacientes-dia.

Apesar de ter-se isolado um maior número de *Candida* não *albicans*, não houve diferença estatística ($p= 0,133$) nas DI entre as *C. albicans* e *Candida* não *albicans*, porém obteve-se um maior número de candidemias (*albicans* e não *albicans*) nas UTI ($p< 0,001$) do que com relação às demais unidades clínico-cirúrgicas, assim como outros estudos que também descreveram uma alta incidência nas suas UTI [58;62;63], como por exemplo o estudo de Girão e colaboradores [48] que encontraram nas UTI uma variabilidade na DI de 0,39 a 0,83 por 1000 pacientes-dia. Em contrapartida um estudo realizado na Itália

detectou uma maior proporção de candidemias na unidade de medicina interna [64;65].

5.2 DISTRIBUIÇÃO DAS ESPÉCIES

Ao longo dos anos observou-se que os estudos reportaram uma mudança na etiologia das candidemias. *C. albicans* ainda é considerada a espécie mais comum, porém há o aumento das *Candida não albicans*. A emergência destas espécies não é completamente compreendida, mas as condições clínicas e uso prévio de fluconazol podem estar associados aos episódios de candidemia por *Candida não albicans*.

Nesta casuística observou-se uma maior frequência de espécies *C. não albicans* (53,6%) sobre as espécies *C. albicans* (46,4%) sendo as mais prevalentes as *C. tropicalis* (21,8%), *C. parapsilosis* (12,5%) e *C. glabrata* (11,7%). Um estudo prospectivo multicêntrico realizado no Brasil também encontrou uma maior frequência das *Candida não albicans*, sendo que também foram mais relevantes *C. tropicalis* (24%), *C. parapsilosis* (21%) e *C. glabrata* (7%) [66]. Outros autores também encontraram em seus estudos maior prevalência das *Candida não albicans* [7;40;58;63;67-71], porém alguns estudos apontam a *C. albicans* como mais prevalente [43;62;65;72-74]. Ressalta-se que a variedade de padrões reflete as diversidades dos serviços de saúde de diferentes países e regiões de acordo com a população estudada, conforme demonstram os estudos da tabela 12.

Oito episódios de candidemia foram polifúngicos, apesar do baixo número de casos, o resultado é similar ao encontrado na literatura, pois a variabilidade foi de 0,9% a 8,0%[7;58;62;67;70;71;74]. O baixo número de casos dentre as candidemias polifúngicas dificulta análise exclusiva destes casos, sendo que os dados foram excluídos ou analisados em conjunto com as demais candidemias.

Tabela 12. Estudos que descrevem a distribuição das espécies mais frequentes de *Candida* spp.

Estudos	Espécies			
	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. glabrata</i>
AYDIN F <i>et al</i> , 2011 (157)	34,3%	8,4%	28,9%	6,6%
CAMARGO TZS <i>et al</i> , 2012 (147)	44,0%	15,0%	22,0%	9,0%
CORTES JA <i>et al</i> , 2013 (382)	44,7%	13,6%	13,6%	1,7%
DE LUCCA C <i>et al</i> , 2012 (59)	48,0%	5,0%	18,0%	26,0%
DIEKEMA D <i>et al</i> , 2012 (108)	47,0%	6,0%	12,0%	29,0%
ERDEM I <i>et al</i> , 2009 (50)	30,0%	20,0%	11,4%	8,6%
ERICSSON J <i>et al</i> , 2013 (385)	60,8%	2,0%	8,9%	20,1%
FORTUN J <i>et al</i> , 2012 (419)	42,2%	-----	34,4%	12,9%
FRANÇA JCB <i>et al</i> , 2008 (100)	55,0%	20,0%	5,0%	11,7%
HAN S-S <i>et al</i> , 2010 (52)	65,0%	27,0%	6,0%	2,0%
LABBE A-C <i>et al</i> , 2009 (190)	57,0%	6,0%	11,0%	15,0%
MOTTA AL <i>et al</i> , 2010 (132)	52,2%	14,8%	22,1%	6,6%
YANG Z-T <i>et al</i> , 2014 (121)	37,2%	7,4%	19,8%	5,8%

5.3 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO

Este trabalho demonstrou mediana de idade de 55 anos sendo 65,7% dos pacientes do gênero feminino, dado similar aos demais trabalhos que apresentaram a mediana da faixa etária superior a 50 anos [13;14;23;59;61], porém vários trabalhos demonstraram predomínio da população masculina [10;13;14;20;26;61;75]. A literatura descreve o períneo feminino como região colonizada e provável foco de infecções localizada e sistêmica, fato que pode apontar a importância da colonização e translocação microbiana do períneo e de outros sítios de colonização como, por exemplo, o trato digestório, além da contaminação do paciente a partir de fontes exógenas na patogenia da candidemia.

Os diagnósticos mais frequentes neste estudo foram os tumores sólidos, pois representaram 22,5% dos episódios, sendo este também o diagnóstico mais encontrado nos estudos de candidemia com variação de casos de 18,0% a 40,9% [10;13;59;60;76;77]. Outro dado que aparece em frequência elevada na literatura são os procedimentos cirúrgicos com proporção de 36,3% a 58,0% [13;14;34;60;61;76;77] sendo que neste estudo esta frequência foi em torno de 55,2%. A permanência em UTI aparece na descrição das populações dos estudos com frequência de 17,4% a 69,0% [10;14;61;75;77;78], sendo que neste estudo encontramos frequência de 25,4% para pacientes que tiveram o diagnóstico da candidemia na unidade de terapia intensiva. Chander e colaboradores [79] encontraram em seu trabalho unicêntrico realizado em UTI que a estadia maior que 15 dias, uso de antimicrobianos maior que uma semana e o uso de CVC foram fatores de risco para pacientes de UTI adquirirem candidemia.

Neste estudo duzentos e trinta e três (94%) pacientes fizeram uso de antimicrobianos prévio ao episódio de candidemia, Han e colaboradores [80] descreveram que todos os pacientes da sua casuística fizeram uso de antimicrobianos prévio ao episódio de candidemia e Fortun e colaboradores [14] em seu trabalho encontraram frequência de uso de 98,3%, Rodriguez-Hernandez e colaboradores [76] de 93,1% e Colombo e colaboradores [10] de 94,0%. Observa-se que a população predisposta ao desenvolvimento de candidemia fez uso de antimicrobianos, fato que pode ter acarretado alterações

na microbiota endógena e favorecimento da translocação de *Candida* spp. endógenas e possíveis colonizações por *Candida* spp. exógenas.

Dentre os dispositivos invasivos os mais utilizados pela população do estudo, foram os CVC com frequência de 87,5%, seguidos pelos CVD com 76,6% e VM com 56,8%. Ao compararem-se os dados com demais estudos, observa-se que a utilização de catéteres neste estudo é inferior a demais estudos que variam de 92% a 100% [34;48;60;61;75], mas superior ao relatado por outros autores que apresentaram frequência de 45,9% a 85,6% [10;33;59;76]. Como descrito pela literatura, o CVC é o dispositivo mais utilizado dentre a população estudada, sendo que a taxa de uso de VM encontrada variou de 18,2% a 37,7% [10;13;14;59] e de CVD de 49,3% [59].

5.4 EPISÓDIO DE CANDIDEMIA

A mediana de dias de estadia que antecedeu a candidemia foi de 14 dias para *C. albicans* e 15 dias para *C. não albicans*, sendo similar ao encontrado por outros autores [10;14;26;34] e inferior ao de Chen e colaboradores [59] que encontrou mediana de 37 dias do período antecedente da candidemia e ao de Erdem e colaboradores [61] com 51 dias.

Neste estudo observa-se que a mediana de dias para saída do resultado foi de cinco dias para as *Candida albicans* e seis dias para as *Candida não albicans*, dado superior ao encontrado na literatura que foi de dois a três dias [34;61]. Neste estudo podem ser resultado de um viés na coleta de dados, pois o compilado de dias para saída do resultado foi calculado sobre a data do resultado impresso, sendo que a liberação parcial dos resultados foi fornecida diariamente pelo serviço de microbiologia diretamente para as equipes assistenciais, com a finalidade de direcionar tratamento terapêutico.

Cento e trinta e sete (55,2%) pacientes com candidemia do presente estudo não foram relacionados a nenhum sítio específico; 20,9% relacionadas aos CVC; 11,3% relacionadas às ISC, com proporção semelhante de 12,5% para as relacionadas às ITU. Comparado com outros estudos que realizaram esta classificação, o número de candidemias de origem indeterminada foi superior nesta pesquisa, pois a literatura demonstrou frequências de 31,5% a 46,4% para sítios desconhecidos; 37,8% a 42,1% para relação com CVC; 7,4% a 32,8% para

ITU e 3,2% para cirurgias [14;76;77]. A diferença dos dados deste estudo com relação à literatura pode ser explicada pelas diferenças metodológicas no diagnóstico epidemiológico das IRAS associadas à candidemia; como por exemplo, neste estudo foi considerado como candidemia relacionada ao catéter quando ocorreu presença da ponta do CVC cultura positiva para o mesmo agente isolado na corrente sanguínea com intervalo de até uma semana entre as culturas; critério diferente do adotado pelo CDC [81] que para ICS relacionada ao CVC considera entre outros critérios o resultado da hemocultura positiva na presença de CVC, sem infecção aparente em outro sítio.

Previamente ao episódio de candidemia foram identificados 64,5% (n=160) de culturas positivas, sendo 116 bactérias Gram negativas; 41 Gram positivas e três leveduras; Han e colaboradores [80] encontrou 41% de infecções bacterianas prévias ao episódio de candidemia. Outro autor encontrou 29% de episódios mistos de *Candida* spp. e bactérias sendo que as Gram positivas representaram 68% da amostra e o *Staphylococcus coagulase* negativo foi o agente mais prevalente da amostra. Este autor também descreveu como característica relevante na análise multivariada dos episódios mistos que o período de internação foi maior que sete semanas, o uso de antibioticoterapia foi superior a sete dias e o paciente tinha diagnóstico de sepse [69;80]. No presente estudo apesar de 64,5% dos pacientes apresentarem infecções prévias ao episódio de candidemia não houve correlação nas análises estatísticas deste dado com as *C. não albicans* e nem com o desfecho óbito.

5.5 VARIÁVEIS *Candida não albicans*

Nos países em desenvolvimento, em muitas rotinas laboratoriais a identificação das espécies *C. não albicans* não é factível, sendo que para o cenário clínico a identificação dos fatores de risco relacionados à *C. não albicans* pode apoiar decisões terapêuticas, pois pacientes com estas espécies podem requerer terapia diferenciada. Este fato reforça a necessidade de identificação precoce dos pacientes com fatores de risco a fim de que a terapia empírica adequada seja iniciada o mais breve possível. Imunodeficiente, neutropenia, catéteres vasculares centrais (CVC), uso prévio de antifúngico, uso prévio de

fluconazol e dias terapia NPT foram associados às espécies de *C. não albicans* na análise univariada. Imunodeficiência e VM permaneceram como variáveis significativas na análise multivariada. Chi et al.[73] encontraram neutropenia, candidúria e internação em UTI como fatores associados à ocorrência de espécies de *C. não albicans* e Colomobo et al. [10] mostraram associação entre ventilação mecânica e *C. Parapsilosis*.

Outros estudos que analisaram as variáveis relacionadas de acordo com as espécies de *Candida* mostraram que escore *Sepsis-related organ failure assessment* (SOFA), nível sérico de albumina, tempo de positividade da levedura, nutrição parenteral [72]; pacientes hemato-oncológicos, neutropenia, TMO, ICS relacionados à CVC [70], colonização prévia por *C. albicans* [82], tumor [42], trauma crânio-encefálico, intubação traqueal e sepse [83] foram significativos para *C. não albicans*, já para espécies específicas de *C. não albicans* a *C. glabrata* foi associada às doenças do trato gastrointestinal [27;58], cirurgias abdominais [84], ITU [28] e diabetes mellitus [46]; *C. tropicalis* associadas à pacientes hemato-oncológicos, [10;28], neutropenia [85], infecção pelo Hiv, CVC [86] e NPT [78]; e *C. parapsilosis* ao uso de esteroides, ventilação mecânica, menor mortalidade [10], gênero feminino [78] e associação com fontes exógenas e soluções contaminadas [27;28]. Outro dado encontrado na literatura descreve que as *C. não albicans* possuem uma maior capacidade de formar biofilmes e dentre elas as *C. parapsilosis*, *C. glabrata* e *C. tropicalis* destacam-se [77]. O estudo de Das e colaboradores [58] encontrou associação das *C. albicans* às infecções de UTI, enquanto outros autores encontraram associação desta espécie com o gênero feminino [78], doenças cardiovasculares e pós operatório [87].

Na análise univariada entre as espécies *C. albicans* e *C. não albicans* foi encontrado valor de *p* significativo para o uso prévio de antifúngicos. Porém este dado que atingiu 20,1% da população não se confirmou na análise multivariada. Na literatura pesquisada o uso prévio de antifúngico variando de 11% a 16% [10;13;14;76] e correlação do antifúngico com a *C. glabrata* [13;84] e as espécies *C. não albicans* [82].

5.6 DESFECHO

A gravidade da candidemia é confirmada pela alta taxa de mortalidade hospitalar e talvez a taxa elevada exista devido a ocorrência de candidemia em pacientes com risco de vida. Em nosso estudo a frequência de mortalidade hospitalar geral foi de 66,1% e de 55,2% (n=137) em 30 dias, número superior dos demais estudos que apresentaram uma variabilidade de 32% a 56% na taxa de mortalidade hospitalar [10;14;26;37;60;61;67;70;71;73;78;88]. Em um estudo de vigilância nacional conduzido por um período de nove anos, os autores reportaram alta mortalidade após 30 dias da candidemia com taxa variando de 76,4% nos primeiros anos e 60,8% no segundo período [57].

Também foi observado uma taxa de mortalidade hospitalar superior dentre *C. albicans* (69,5%) do que com relação às *C. não albicans* (63,1%) dado similar a autores que encontraram taxa de mortalidade hospitalar superior para *C. albicans* variando de 51,9% a 59% e para *C. não albicans* de 42,9% a 51% [72;73] isto demonstra maior virulência das *C. albicans* com relação às *Candida não albicans*. Alguns estudos terem encontrado mortalidade superior para *C. não albicans* [26;61], devido a dificuldade terapêutica e capacidade de formar biofilmes de algumas espécies.

A taxa de mortalidade neste estudo foi superior entre os pacientes de UTI do que nos pacientes clínico-cirúrgicos ($p=0,0256$) e a candidemia em UTI foi independentemente associada ao óbito ($p= 0,0140$), sendo que estudos com o foco nas unidades de terapia intensiva referiram mortalidade hospitalar de 76% [48] e mortalidade estatisticamente significativa nesta unidade com relação às demais unidades do hospital [34], Já Yang e colaboradores [13] referem em sua casuística que a mortalidade foi superior na unidade de medicina interna do que na unidade cirúrgica e na UTI, pois os autores referem que a mortalidade menor foi associada à terapia antifúngica adequada realizada com maior presteza nas unidades de terapia intensiva.

A determinação de fatores associados a altas taxas de mortalidade pode conduzir às medidas que previnam este desfecho, sendo que no presente estudo os fatores de risco que permaneceram independentes para o desfecho óbito foram idade (variável contínua), candidemia em UTI, uso prévio de antimicrobiano e ventilação mecânica.

Há estudos que também encontraram como fatores para o desfecho óbito idade avançada [13;14;27;58;62;66;68;71;76;78;89], internação em UTI [27;45;61-63;66;68;73], imunodeficiência [66;68;73]; neutropenia [13;27;45]; doença hematológica [33;45;89] hemodiálise [27;66;69;73;89], SVD, VM [27;62;66;67;69;89], CVC, NPT [33;45;78;89], cirurgia [69] cirurgia abdominal [27], sepse [14] e transfusão sanguínea [90] .

No presente estudo, *C. não albicans* não foi fator de risco para mortalidade hospitalar, mas alguns autores associam a *C. tropicalis* e a *C. glabrata* a mortalidade elevada [33;45], sendo que outros estudos assim como neste não apontaram relação da mortalidade com as diversas espécies de *Candida* [59;89] e a *C. parapsilosis* foi associada a menor mortalidade [76].

Diferentes sistemas de escore são utilizados com o intuito de classificar a condição clínica dos pacientes e relacioná-los com o desfecho dos casos. No presente estudo o índice Charlson não teve correlação com a mortalidade hospitalar, assim como no estudo de Diekema e colaboradores [60]; já outros estudos encontraram esta correlação para Charlson maior do que seis [14] e Charlson maior ou igual a quatro [69] . Alguns autores utilizaram escores diferentes deste trabalho e encontraram relação destes com a mortalidade, como o Karnofsky baixo [27], APACHE alto [27;90] e SOFA maior ou igual a dez [69] e em um estudo conduzido em hospitais mexicanos que reportou mortalidade de 46% encontrou APACHE II com escore ≥ 16 como fator de risco para óbito [91]

Outros fatores na literatura que foram relacionados à mortalidade foram a fonte de candidemia outra que não o catéter [14;37], a candidemia persistente e a não remoção do CVC [69]. Em estudo dirigido à *C. tropicalis*, os autores encontraram, como fator para mortalidade, fonte da candidemia indeterminada, as ITU e a não remoção do CVC [86].

No presente estudo, não foi quantificado o número de CVC removidos após o diagnóstico do episódio de candidemia, sendo que alguns autores associam esta remoção com o sucesso terapêutico. A remoção do CVC é considerada um item da terapia [37], pois a *Candida* spp. coloniza o CVC formando biofilme. Mesmo com esta afirmação, em alguns estudos a remoção do CVC não interferiu com o desfecho [24] e um estudo randomizado realizado por Nucci e colaboradores [92] descreveram que a remoção do CVC não foi associada a benefícios clínicos, dado também encontrado em outro trabalho que

não relacionou a remoção do CVC à alteração na taxa de mortalidade hospitalar [93].

Com relação ao uso de VM, uso prévio de antimicrobianos e internação em UTI acredita-se que a correlação destes com o alto risco da mortalidade é provavelmente secundária à gravidade da doença e observou-se que as análises estatísticas não confirmaram a associação entre CVC e mortalidade. Este fato pode ser explicado pois 217 pacientes utilizaram catéteres centrais (Tabela 7), deixando o grupo de pacientes sem catéteres com número pequeno para comparações.

Atualmente as ocorrências de infecções em pacientes idosos são relevantes na assistência à saúde devido ao aumento da longevidade da população, uma vez que esta pode elevar a mortalidade hospitalar. Estudos sugerem que, nos pacientes com idade avançada as comorbidades e o estado funcional alterado poderiam dificultar o tratamento apropriado. Neste estudo o aumento da mortalidade associado a idade foi observado na análise da variável contínua.

O uso de antimicrobianos pode favorecer a alteração da microbiota autóctone e indicar a presença de infecções bacterianas concomitantes a candidemia favorecendo o desfecho óbito. Apesar disto, nesta análise não se observou resultado significativo na análise dos episódios prévios de infecção com relação ao desfecho óbito. (Tabela 7)

5.7 TRATAMENTO

Em pacientes com candidemia o atraso no início da terapia antifúngica pode estar associado a mortalidade. Neste estudo, alguns pacientes com candidemia que receberam terapia antifúngica inapropriada tiveram um desfecho desfavorável (Tabela 7), sendo que a terapia antifúngica adequada tem sido associada com alta probabilidade de sobrevida [43;58;64;71;74;94] e o atraso da terapia pode ser relacionado a uma maior taxa de mortalidade [13;43;58;65;69;71;74;76;90]. Outros autores referem, em uma frequência significativa de 18,3% a 23% que os pacientes não receberam terapia antifúngica [13;27;77] e outros estudos apontam dentre os pacientes que não

receberam terapia antifúngica que de 5% a 73% não foram tratados por que morreram precocemente à saída do resultado da cultura [27;37;61;80;88].

Protocolos recentes desenvolvidos por grupos europeus [17] recomendam a cobertura de terapia antifúngica para pacientes adultos em UTI com febre persistente e uso de antibióticos de amplo espectro com APACHE >16 e ausência de evidências microbiológicas (nível de evidência CII) baseadas nas incidências locais de candidemia.

A cobertura de terapia antifúngica é controversa e esta questão merece ser baseada nos cenários epidemiológicos locais.

5.8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As limitações deste estudo foram ser retrospectivo, unicêntrico com número limitado de amostras em algumas variáveis e a não utilização de um escore específico para aferir gravidade nos pacientes intensivos, pois o escore Charlson é um método preditivo de mortalidade pela classificação das condições de comorbidade sendo o APACHE II e o SOFA pontuações mais adequadas para avaliação das condições de gravidade em pacientes de UTI.

Observou-se na população estudada uma alta densidade de incidência com elevada mortalidade hospitalar, fato que sugere a necessidade de ter-se uma atenção especial com esta população de pacientes suscetíveis, o que reflete na necessidade de implementação de métodos diagnósticos não baseados em culturas e investimentos na educação continuada da equipe multiprofissional para que a suspeita da infecção fúngica e o início do tratamento sejam mais eficazes. Programas de prevenção devem ser instituídos para minimizar o uso de dispositivos invasivos por meio de sua indicação racional e remoção o mais precoce possível assim que as condições clínicas permitam. Programas de uso racional de antimicrobianos devem ser aprimorados para minimizar a utilização de múltiplos antibióticos por períodos prolongados, tendo em vista que o uso de antimicrobianos aumenta a colonização intestinal por espécies de *Candida* potencializando a translocação. E, por último, mas não menos importante, as normas de higiene das mãos devem ser empregadas e

seguidas com a finalidade de reduzir risco de infecção em pacientes expostos a procedimentos médicos invasivos.

Os autores acreditam que a expansão da profilaxia antifúngica para todos os pacientes de maneira indiscriminada é tema controverso, mas que se deve considerar a opção de tratamento preemptivo visando minimizar as taxas de mortalidade em populações específicas que apresentam fatores de risco.

O estudo de Leon et al (2014) cita que modelos preditivos que combinam aspectos clínicos e colonização por *Candida* spp. têm sido desenvolvidos com o intuito de direcionar terapia antifúngica em grupos de pacientes com características semelhantes, como por exemplo o estudo desenvolvido por Dupont et al. (2003) que validou um escore preditivo para avaliar a probabilidade de peritonite por *Candida* spp. Neste estudo os fatores incluíram gênero feminino, alteração no trato digestório superior, alteração cardiovascular no perioperatório e antimicrobiano prévio, sendo que o escore demonstrou boa sensibilidade para predizer o isolamento de *Candida* spp. nesta população de UTI. Outro estudo desenvolveu escala preditiva baseadas em estudos multicêntricos. Neste modelo, há a combinação de critérios maiores como diabetes *mellitus*, uso de antimicrobiano e cateter vascular central com critérios menores: nutrição parenteral total, cirurgia, pancreatite, uso de imunossupressores ou esteroides em pacientes de UTI. Leon et al (2014) ressalta em seu estudo que os valores preditivos positivos baixos e preditivos negativos altos devem ser analisados e considerados para que muitos tratamentos antifúngicos não sejam utilizados sem necessidade [12;95-97].

Inúmeros pesquisadores, instituições e grupos publicam dados referentes a episódios de candidemia que descrevem incidência, frequência das infecções de corrente sanguínea por espécies de *Candida* e fatores de risco predisponentes para mortalidade. Contudo há muitas diferenças metodológicas nas publicações como, por exemplo, população, número de pacientes incluídos, localização geográfica, diversidade de recursos dos hospitais de assistência terciária entre outros, que dificultam a comparação dos dados entre instituições e isto reforça a necessidade da existência de um banco de dados no Brasil de fácil acesso aos serviços de saúde sobre a candidemia e as *Candida* spp. tendo em vista a alta mortalidade hospitalar a que este patógeno está associado.

6. CONCLUSÃO

- Não houve diferença estatística entre a densidade de incidência das *C. albicans* e *C. não albicans* entre adultos internados no HC da Unicamp. A DI tanto para *C. albicans* quanto para *C. não albicans* foi superior na unidade de terapia intensiva do que com relação às demais unidades clínico-cirúrgicas do hospital;
- Imunodeficiência e ventilação mecânica foram identificados pela análise multivariada como risco para o desenvolvimento de candidemias por *C. não albicans*;
- Houve uma elevada mortalidade hospitalar dos pacientes com candidemia.
- Internação em unidade de terapia intensiva, uso de antimicrobianos, idade (variável contínua) e ventilação mecânica foram identificadas como variáveis associadas ao desfecho óbito;

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Reference List

- [1] Valiquette L, Chakra CN, Laupland KB: Financial impact of health care-associated infections: When money talks. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2014;25:71-74.
- [2] Wenzel RP: Health care-associated infections: major issues in the early years of the 21st century. *Clin Infect Dis* 15-7-2007;45 Suppl 1:S85-S88.
- [3] Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, Lynfield R, Maloney M, McAllister-Hollod L, Nadle J, Ray SM, Thompson DL, Wilson LE, Fridkin SK: Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* 27-3-2014;370:1198-1208.
- [4] Zimlichman E, Henderson D, Tamir O, Franz C, Song P, Yamin CK, Keohane C, Denham CR, Bates DW: Health care-associated infections: a meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system. *JAMA Intern Med* 9-12-2013;173:2039-2046.
- [5] Saint S, Kowalski CP, Banaszak-Holl J, Forman J, Damschroder L, Krein SL: The importance of leadership in preventing healthcare-associated infection: results of a multisite qualitative study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:901-907.
- [6] Rosenthal VD, Maki DG, Rodrigues C, Alvarez-Moreno C, Leblebicioglu H, Sobreira-Oropeza M, Berba R, Madani N, Medeiros EA, Cuellar LE, Mitrev Z, Duenas L, Guanche-Garcell H, Mapp T, Kanj SS, Fernandez-Hidalgo R: Impact of International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) strategy on central line-associated bloodstream infection rates in the intensive care units of 15 developing countries. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:1264-1272.
- [7] Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, Azie N, Meier-Kriesche HU, Quan SP, Horn D: Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance(R)) registry, 2004-2008. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;74:323-331.
- [8] Pfaller MA, Diekema DJ: Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:133-163.
- [9] Pfaller MA, Messer SA, Moet GJ, Jones RN, Castanheira M: Candida bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in Intensive Care Unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009). *Int J Antimicrob Agents* 2011;38:65-69.

- [10] Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Nouer SA, Arthington-Skaggs B, da Matta DA, Warnock D, Morgan J: Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol* 2006;44:2816-2823.
- [11] Wisplinghoff H, Ebberts J, Geurtz L, Stefanik D, Major Y, Edmond MB, Wenzel RP, Seifert H: Nosocomial bloodstream infections due to *Candida* spp. in the USA: species distribution, clinical features and antifungal susceptibilities. *Int J Antimicrob Agents* 12-10-2013.
- [12] Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Jr., Calandra TF, Edwards JE, Jr., Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD: Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1-3-2009;48:503-535.
- [13] Yang ZT, Wu L, Liu XY, Zhou M, Li J, Wu JY, Cai Y, Mao EQ, Chen EZ, Lortholary O: Epidemiology, species distribution and outcome of nosocomial *Candida* spp. bloodstream infection in Shanghai. *BMC Infect Dis* 2014;14:241.
- [14] Fortun J, Martin-Davila P, Gomez-Garcia de la Pedrosa, Pintado V, Cobo J, Fresco G, Meije Y, Ros L, Alvarez ME, Luengo J, Agundez M, Belso A, Sanchez-Sousa A, Loza E, Moreno S: Emerging trends in candidemia: a higher incidence but a similar outcome. *J Infect* 2012;65:64-70.
- [15] St-Germain G, Laverdiere M, Pelletier R, Rene P, Bourgault AM, Lemieux C, Libman M: Epidemiology and antifungal susceptibility of bloodstream *Candida* isolates in Quebec: Report on 453 cases between 2003 and 2005. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008;19:55-62.
- [16] Nucci M, Queiroz-Telles F, Tobon AM, Restrepo A, Colombo AL: Epidemiology of opportunistic fungal infections in Latin America. *Clin Infect Dis* 1-9-2010;51:561-570.
- [17] Arendrup MC: Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care* 2010;16:445-452.
- [18] Marra AR, Camargo LF, Pignatari AC, Sukiennik T, Behar PR, Medeiros EA, Ribeiro J, Girao E, Correa L, Guerra C, Brites C, Pereira CA, Carneiro I, Reis M, de Souza MA, Tranchesi R, Barata CU, Edmond MB: Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: analysis of 2,563 cases from a prospective nationwide surveillance study. *J Clin Microbiol* 2011;49:1866-1871.
- [19] Motta AL, Almeida GM, Almeida Junior JN, Burattini MN, Rossi F: Candidemia epidemiology and susceptibility profile in the largest Brazilian teaching hospital complex. *Braz J Infect Dis* 2010;14:441-448.
- [20] De LC, Guglielminetti M, Ferrario A, Calabr M, Casari E: Candidemia: species involved, virulence factors and antimycotic susceptibility. *New Microbiol* 2012;35:459-468.
- [21] Chang MR, Correia FP, Costa LC, Xavier PC, Palhares DB, Taira DL, Paniago AM, Pontes ER, Machado VE: *Candida* bloodstream infection: data from a teaching hospital in Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2008;50:265-268.

- [22] Martins N, Ferreira IC, Barros L, Silva S, Henriques M: Candidiasis: predisposing factors, prevention, diagnosis and alternative treatment. *Mycopathologia* 2014;177:223-240.
- [23] Colombo AL, Guimaraes T: [Epidemiology of hematogenous infections due to *Candida* spp]. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003;36:599-607.
- [24] Colombo AL, Guimaraes T, Camargo LF, Richtmann R, Queiroz-Telles F, Salles MJ, Cunha CA, Yasuda MA, Moretti ML, Nucci M: Brazilian guidelines for the management of candidiasis - a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. *Braz J Infect Dis* 2013;17:283-312.
- [25] Lass-Flörl C: The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. *Mycoses* 2009;52:197-205.
- [26] Sampaio Camargo TZ, Marra AR, Silva CV, Cardoso MF, Martino MD, Camargo LF, Correa L: Secular trends of candidemia in a tertiary care hospital. *Am J Infect Control* 2010;38:546-551.
- [27] Bergamasco MD, Garnica M, Colombo AL, Nucci M: Epidemiology of candidemia in patients with hematologic malignancies and solid tumours in Brazil. *Mycoses* 2013;56:256-263.
- [28] Eggimann P, Garbino J, Pittet D: Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 2003;3:685-702.
- [29] Kourkoumpetis T, Manolakaki D, Velmahos G, Chang Y, Alam HB, De Moya MM, Sailhamer EA, Mylonakis E: *Candida* infection and colonization among non-trauma emergency surgery patients. *Virulence* 2010;1:359-366.
- [30] Enoch DA, Ludlam HA, Brown NM: Invasive fungal infections: a review of epidemiology and management options. *J Med Microbiol* 2006;55:809-818.
- [31] Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP: Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case-control study. *Arch Intern Med* 1989;149:2349-2353.
- [32] Zilberberg MD, Shorr AF: Fungal infections in the ICU. *Infect Dis Clin North Am* 2009;23:625-642.
- [33] Ma CF, Li FQ, Shi LN, Hu YA, Wang Y, Huang M, Kong QQ: Surveillance study of species distribution, antifungal susceptibility and mortality of nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in China. *BMC Infect Dis* 2013;13:337.
- [34] Parmeland L, Gazon M, Guerin C, Argaud L, Lehot JJ, Bastien O, Allaouchiche B, Michallet M, Picot S, Bienvenu AL: *Candida albicans* and non-*Candida albicans* fungemia in an institutional hospital during a decade. *Med Mycol* 2013;51:33-37.
- [35] Leenders NH, Oosterheert JJ, Ekkelenkamp MB, De Lange DW, Hoepelman AI, Peters EJ: Candidemic complications in patients with intravascular catheters colonized with *Candida*

- species: an indication for preemptive antifungal therapy? *Int J Infect Dis* 2011;15:e453-e458.
- [36] Lopez-Medrano F, Fernandez-Ruiz M, Origen J, Belarte-Tornero LC, Carazo-Medina R, Panizo-Mota F, Chaves F, Sanz-Sanz F, San JR, Aguado JM: Clinical significance of *Candida* colonization of intravascular catheters in the absence of documented candidemia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;73:157-161.
 - [37] Chalmers C, Gaur S, Chew J, Wright T, Kumar A, Mathur S, Wan WY, Gould IM, Leanord A, Bal AM: Epidemiology and management of candidaemia--a retrospective, multicentre study in five hospitals in the UK. *Mycoses* 2011;54:e795-e800.
 - [38] Quindos G: [Nosocomial candidemias and invasive candidiasis]. *Med Clin (Barc)* 2010;134:17-19.
 - [39] Quindos G: Epidemiology of candidaemia and invasive candidiasis. A changing face. *Rev Iberoam Micol* 2014;31:42-48.
 - [40] Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, Tiraboschi IN, Cortes J, Zurita J, Guzman-Blanco M, Santolaya ME, Thompson L, Sifuentes-Osornio J, Echevarria JI, Colombo AL: Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. *PLoS One* 2013;8:e59373.
 - [41] Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH: Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3640-3645.
 - [42] Al Thaqafi AH, Farahat FM, Al Harbi MI, Al Amri AF, Perfect JR: Predictors and outcomes of *Candida* bloodstream infection: eight-year surveillance, western Saudi Arabia. *Int J Infect Dis* 2014;21:5-9.
 - [43] Chen PY, Chuang YC, Wang JT, Sheng WH, Yu CJ, Chu CC, Hsueh PR, Chang SC, Chen YC: Comparison of epidemiology and treatment outcome of patients with candidemia at a teaching hospital in Northern Taiwan, in 2002 and 2010. *J Microbiol Immunol Infect* 2010-2012.
 - [44] Canton E, Peman J, Quindos G, Eraso E, Miranda-Zapico I, Alvarez M, Merino P, Campos-Herrero I, Marco F, de la Pedrosa EG, Yague G, Guna R, Rubio C, Miranda C, Pazos C, Velasco D: Prospective multicenter study of the epidemiology, molecular identification, and antifungal susceptibility of *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis*, and *Candida metapsilosis* isolated from patients with candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:5590-5596.
 - [45] Chai LY, Denning DW, Warn P: *Candida tropicalis* in human disease. *Crit Rev Microbiol* 2010;36:282-298.
 - [46] Segireddy M, Johnson LB, Szpunar SM, Khatib R: Differences in patient risk factors and source of candidaemia caused by *Candida albicans* and *Candida glabrata*. *Mycoses* 2011;54:e39-e43.

- [47] Aydin F, Bayramoglu G, Guler NC, Kaklikkaya N, Tosun I: Bloodstream yeast infections in a university hospital in Northeast Turkey: a 4-year survey. *Med Mycol* 2011;49:316-319.
- [48] Girao E, Levin AS, Basso M, Gobara S, Gomes LB, Medeiros EA, Costa SF: Seven-year trend analysis of nosocomial candidemia and antifungal (fluconazole and caspofungin) use in Intensive Care Units at a Brazilian University Hospital. *Med Mycol* 2008;46:581-588.
- [49] Cortes JA, Reyes P, Gomez C, Buitrago G, Leal AL: Fungal bloodstream infections in tertiary care hospitals in Colombia. *Rev Iberoam Micol* 2011;28:74-78.
- [50] Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP: Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med* 1988;148:2642-2645.
- [51] Cervera C: [Candidemia and invasive candidiasis in the adult: clinical forms and treatment]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30:483-491.
- [52] Hospital de Clinicas Universidade Estadual de Campinas. Portal de Indicadores - Censo Hospitalar. 2-6-2014. 2-6-2014.

Ref Type: Online Source

- [53] Pfaller MA, Diekema DJ, Messer SA, Boyken L, Hollis RJ: Activities of fluconazole and voriconazole against 1,586 recent clinical isolates of *Candida* species determined by Broth microdilution, disk diffusion, and Etest methods: report from the ARTEMIS Global Antifungal Susceptibility Program, 2001. *J Clin Microbiol* 2003;41:1440-1446.
- [54] Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, Januel JM, Sundararajan V: Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol* 15-3-2011;173:676-682.
- [55] De PB, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW, Patterson TF, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes WE, Herbrecht R, Hope WW, Kibbler CC, Kullberg BJ, Marr KA, Munoz P, Odds FC, Perfect JR, Restrepo A, Ruhnke M, Segal BH, Sobel JD, Sorrell TC, Viscoli C, Wingard JR, Zaoutis T, Bennett JE: Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 15-6-2008;46:1813-1821.
- [56] Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, Raad II, Rijnders BJ, Sherertz RJ, Warren DK: Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1-7-2009;49:1-45.
- [57] Colombo AL, Guimaraes T, Sukienik T, Pasqualotto AC, Andreotti R, Queiroz-Telles F, Nouer SA, Nucci M: Prognostic factors and historical trends in the epidemiology of candidemia in critically ill patients: an analysis of five multicenter studies sequentially conducted over a 9-year period. *Intensive Care Med* 1-8-2014.

- [58] Das I, Nightingale P, Patel M, Jumaa P: Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia: experience in a tertiary referral center in the UK. *Int J Infect Dis* 2011;15:e759-e763.
- [59] Chen LY, Liao SY, Kuo SC, Chen SJ, Chen YY, Wang FD, Yang SP, Fung CP: Changes in the incidence of candidaemia during 2000-2008 in a tertiary medical centre in northern Taiwan. *J Hosp Infect* 2011;78:50-53.
- [60] Diekema D, Arbefeville S, Boyken L, Kroeger J, Pfaller M: The changing epidemiology of healthcare-associated candidemia over three decades. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;73:45-48.
- [61] Erdem I, Oguzoglu N, Ozturk ED, Ozgultekin A, Inan AS, Ceran N, Kaya F, Genc I, Goktas P: Incidence, etiology and risk factors associated with mortality of nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in Istanbul, Turkey. *Med Princ Pract* 2010;19:463-467.
- [62] Garbino J, Kolarova L, Rohner P, Lew D, Pichna P, Pittet D: Secular trends of candidemia over 12 years in adult patients at a tertiary care hospital. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:425-433.
- [63] Pratikaki M, Platsouka E, Sotiropoulou C, Douka E, Paramythiotou E, Kaltsas P, Kotanidou A, Paniara O, Roussos C, Routsis C: Epidemiology, risk factors for and outcome of candidaemia among non-neutropenic patients in a Greek intensive care unit. *Mycoses* 2011;54:154-161.
- [64] Bassetti M, Taramasso L, Nicco E, Molinari MP, Mussap M, Viscoli C: Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility and outcome of nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in Italy. *PLoS One* 2011;6:e24198.
- [65] Bassetti M, Merelli M, Righi E, Diaz-Martin A, Rosello EM, Luzzati R, Parra A, Trecarichi EM, Sanguinetti M, Posteraro B, Garnacho-Montero J, Sartor A, Rello J, Tumbarello M: Epidemiology, Species Distribution, Antifungal Susceptibility, and Outcome of Candidemia across Five Sites in Italy and Spain. *J Clin Microbiol* 2013;51:4167-4172.
- [66] Guimaraes T, Nucci M, Mendonca JS, Martinez R, Brito LR, Silva N, Moretti ML, Salomao R, Colombo AL: Epidemiology and predictors of a poor outcome in elderly patients with candidemia. *Int J Infect Dis* 2012;16:e442-e447.
- [67] Conde-Rosa A, Amador R, Perez-Torres D, Colon E, Sanchez-Rivera C, Nieves-Plaza M, Gonzalez-Ramos M, Bertran-Pasarell J: Candidemia distribution, associated risk factors, and attributed mortality at a university-based medical center. *P R Health Sci J* 2010;29:26-29.
- [68] Grim SA, Berger K, Teng C, Gupta S, Layden JE, Janda WM, Clark NM: Timing of susceptibility-based antifungal drug administration in patients with *Candida* bloodstream infection: correlation with outcomes. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:707-714.
- [69] Kim SH, Yoon YK, Kim MJ, Sohn JW: Risk factors for and clinical implications of mixed *Candida*/bacterial bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:62-68.

- [70] Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martinez JA, Lopez J, Pitart C, Mensa J: Candida species bloodstream infection: epidemiology and outcome in a single institution from 1991 to 2008. *J Hosp Infect* 2011;77:157-161.
- [71] Safdar A, Bannister TW, Safdar Z: The predictors of outcome in immunocompetent patients with hematogenous candidiasis. *Int J Infect Dis* 2004;8:180-186.
- [72] Chen LY, Kuo SC, Wu HS, Yang SP, Chan YJ, Chen LK, Wang FD: Associated clinical characteristics of patients with candidemia among different Candida species. *J Microbiol Immunol Infect* 2013;46:463-468.
- [73] Chi HW, Yang YS, Shang ST, Chen KH, Yeh KM, Chang FY, Lin JC: Candida albicans versus non-albicans bloodstream infections: the comparison of risk factors and outcome. *J Microbiol Immunol Infect* 2011;44:369-375.
- [74] De Rosa FG, Trecarichi EM, Montrucchio C, Losito AR, Raviolo S, Posteraro B, Corcione S, Di GS, Fossati L, Sanguinetti M, Serra R, Cauda R, Di PG, Tumbarello M: Mortality in patients with early- or late-onset candidaemia. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:927-935.
- [75] Labbe AC, Pepin J, Patino C, Castonguay S, Restieri C, Laverdiere M: A single-centre 10-year experience with Candida bloodstream infections. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2009;20:45-50.
- [76] Rodriguez-Hernandez MJ, Ruiz-Perez de PM, Marquez-Solero M, Martin-Rico P, Caston-Osorio JJ, Guerrero-Sanchez FM, Vidal-Verdu E, Garcia-Figueras C, Del Arco-Jimenez A, Rodriguez-Bano J, Martin-Mazuelos E, Cisneros-Herreros JM: [Candidemias: multicentre analysis in 16 hospitals in Andalusia (Spain)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29:328-333.
- [77] Tumbarello M, Fiori B, Trecarichi EM, Posteraro P, Losito AR, De LA, Sanguinetti M, Fadda G, Cauda R, Posteraro B: Risk factors and outcomes of candidemia caused by biofilm-forming isolates in a tertiary care hospital. *PLoS One* 2012;7:e33705.
- [78] Hoffmann-Santos HD, Paula CR, Yamamoto AC, Tadano T, Hahn RC: Six-year trend analysis of nosocomial candidemia and risk factors in two intensive care hospitals in Mato Grosso, midwest region of Brazil. *Mycopathologia* 2013;176:409-415.
- [79] Chander J, Singla N, Sidhu SK, Gombar S: Epidemiology of Candida blood stream infections: experience of a tertiary care centre in North India. *J Infect Dev Ctries* 2013;7:670-675.
- [80] Han SS, Yim JJ, Yoo CG, Kim YW, Han SK, Shim YS, Lee SM: Clinical characteristics and risk factors for nosocomial candidemia in medical intensive care units: experience in a single hospital in Korea for 6.6 years. *J Korean Med Sci* 2010;25:671-676.
- [81] National Healthcare Safety Network- Centers for Disease Control and Prevention. **Central Line-Associated Bloodstream Infection (CLABSI) Event** . http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/4PSC_CLABSCurrent.pdf . 27-6-2014.

Ref Type: Online Source

- [82] Rodriguez D, Almirante B, Cuenca-Estrella M, Rodriguez-Tudela JL, Mensa J, Ayats J, Sanchez F, Pahissa A: Predictors of candidaemia caused by non-albicans *Candida* species: results of a population-based surveillance in Barcelona, Spain. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:1676-1682.
- [83] Wu JQ, Zhu LP, Ou XT, Xu B, Hu XP, Wang X, Weng XH: Epidemiology and risk factors for non-*Candida albicans* candidemia in non-neutropenic patients at a Chinese teaching hospital. *Med Mycol* 2011;49:552-555.
- [84] Tapia GG, Razonable RR, Eckel-Passow JE, Lahr BD, Afessa B, Keegan MT, Catania J, Baddour LM: A scoring model of factors associated with *Candida glabrata* candidemia among critically ill patients. *Mycoses* 2012;55:228-236.
- [85] Nucci M, Colombo AL: Candidemia due to *Candida tropicalis*: clinical, epidemiologic, and microbiologic characteristics of 188 episodes occurring in tertiary care hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;58:77-82.
- [86] Munoz P, Giannella M, Fanciulli C, Guinea J, Valerio M, Rojas L, Rodriguez-Creixems M, Bouza E: *Candida tropicalis* fungaemia: incidence, risk factors and mortality in a general hospital. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1538-1545.
- [87] Shigemura K, Osawa K, Jikimoto T, Yoshida H, Hayama B, Ohji G, Iwata K, Fujisawa M, Arakawa S: Comparison of the clinical risk factors between *Candida albicans* and *Candida non-albicans* species for bloodstream infection. *J Antibiot (Tokyo)* 2014;67:311-314.
- [88] Franca JC, Ribeiro CE, Queiroz-Telles F: [Candidemia in a Brazilian tertiary care hospital: incidence, frequency of different species, risk factors and antifungal susceptibility]. *Rev Soc Bras Med Trop* 2008;41:23-28.
- [89] Klevay MJ, Horn DL, Neofytos D, Pfaller MA, Diekema DJ: Initial treatment and outcome of *Candida glabrata* versus *Candida albicans* bloodstream infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;64:152-157.
- [90] Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A: Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis* 2012;54:1739-1746.
- [91] Corzo-Leon DE, Alvarado-Matute T, Colombo AL, Cornejo-Juarez P, Cortes J, Echevarria JL, Guzman-Blanco M, Macias AE, Nucci M, Ostrosky-Zeichner L, Ponce-de-Leon A, Queiroz-Telles F, Santolaya ME, Thompson-Moya L, Tiraboschi IN, Zurita J, Sifuentes-Osornio J: Surveillance of *Candida* spp bloodstream infections: epidemiological trends and risk factors of death in two Mexican tertiary care hospitals. *PLoS One* 2014;9:e97325.
- [92] Nucci M, Anaissie E, Betts RF, Dupont BF, Wu C, Buell DN, Kovanda L, Lortholary O: Early removal of central venous catheter in patients with candidemia does not improve outcome: analysis of 842 patients from 2 randomized clinical trials. *Clin Infect Dis* 2010;51:295-303.

- [93] Velasco E, Portugal RD: Factors prompting early central venous catheter removal from cancer patients with candidaemia. *Scand J Infect Dis* 2011;43:27-31.
- [94] Cornely OA, Cuenca-Estrella M, Meis JF, Ullmann AJ: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Fungal Infection Study Group (EFISG) and European Confederation of Medical Mycology (ECMM) 2013 joint guidelines on diagnosis and management of rare and emerging fungal diseases. *Clin Microbiol Infect* 2014;20 Suppl 3:1-4.
- [95] Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, Meersseman W, Akova M, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bille J, Castagnola E, Cuenca-Estrella M, Donnelly JP, Groll AH, Herbrecht R, Hope WW, Jensen HE, Lass-Flörl C, Petrikos G, Richardson MD, Roilides E, Verweij PE, Viscoli C, Ullmann AJ: ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18 Suppl 7:19-37.
- [96] Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, Mantz J, Desmonts JM: Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med* 2003;31:752-757.
- [97] Leon C, Ostrosky-Zeichner L, Schuster M: What's new in the clinical and diagnostic management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2014;40:808-819.

9. APÊNDICE

1. Formulário de coleta de dados

COLETA DE DADOS	
FICHA NO. _____ FUNGO _____ LAB. SEQ _____	
DATA COLETA: _____ DATA RESULTADO: _____	
BIOLOGIA MOLECULAR REALIZADA: _____	
I PARTE - IDENTIFICAÇÃO	
NOME _____ SEXO (M) (F) _____	
HC _____ NASCIMENTO: ____/____/____	
DATA DE INTERNAÇÃO _____	
ESPECIALIDADE MÉDICA RESPONSÁVEL _____	
UNIDADE NA QUAL FOI IDENTIFICADO O FUNGO _____	
() UTI > 48h NÚMERO DE INTERNAÇÕES PREVIAS _____	
() ENCAMINHAMENTO DE OUTRO SERVIÇO _____	
MOTIVO DA INTERNAÇÃO _____	
DOENÇA I _____	
DOENÇA II _____	
DOENÇA III _____	
DOENÇA IV _____	
ESCORE CHARLSON PONTUAÇÃO _____	
() IMUNODEPRIMIDO () PACIENTE CLÍNICO	
() NÃO IMUNODEPRIMIDO () PACIENTE CIRÚRGICO	
TP ÓRGÃO SÓLIDO DATA ____/____/____	
() RIM	
() FÍGADO	
() CORAÇÃO	ANTIGENEMIA CMV: _____
() PULMÃO	
() PÂNCREAS	
TMO DATA ____/____/____	
() AUTÓLOGO	
() ALOGÊNICO - () APARENTADO () NÃO APARENTADO	

COLETA DE DADOS

FICHA NO. _____ FUNGO _____ LAB. SEQ _____
 DATA COLETA: _____ DATA RESULTADO: _____
 BIOLOGIA MOLECULAR REALIZADA: _____

II PARTE - FATORES DE RISCO**ANTIMICROBIANOS (>48H) - DATA DE INICIO**

() AMINOGLICOSÍDEOS - ____/____/____	() METRONIDAZOL - ____/____/____
() CARBAPENENS - ____/____/____	() PENICILINAS - ____/____/____
() CEFALOSPORINAS - ____/____/____	() POLIMIXINA - ____/____/____
() CLORANFENICOL - ____/____/____	() QUINOLONAS - ____/____/____
() GLICOPEPTÍDEOS - ____/____/____	() SULFONAMIDAS - ____/____/____
() LINEZOLIDA - ____/____/____	() TETRACICLINA - ____/____/____
() MACROLÍDEOS - ____/____/____	() FLUCONAZOL - ____/____/____
() _____ - ____/____/____	() ANFOTERICINA - ____/____/____

() **CORTICOTERAPIA** - DOSE MÁXIMA: _____ mg/Kg - PERÍODO: _____ DIAS
 () **NEUTROPENIA** (<1000 CELS/mm³) - PERÍODO _____ DIAS
 () **RADIOTERAPIA** - DOSE MÁXIMA _____ - PERÍODO _____ DIAS
 () **NPT** - PERÍODO _____ DIAS

DISPOSITIVOS

() CVC-INTRACATH _____ DIAS	() VM _____ DIAS
() CVC-HICKMAN _____ DIAS	
() CVC-FLEBO _____ DIAS	() SVD _____ DIAS
() CVC-PICC _____ DIAS	
() CVC-PORT-A-CATH _____ DIAS	
() CVC- SHILLEY _____ DIAS	

() **HEMODIALISE**

CIRURGIAS

____/____/____ - _____
 ____/____/____ - _____
 ____/____/____ - _____
 ____/____/____ - _____

COLETA DE DADOS	
FICHA NO. _____ FUNGO _____ LAB. SEQ _____	
DATA COLETA: _____ DATA RESULTADO: _____	
BIOLOGIA MOLECULAR REALIZADA: _____	
III PARTE - ACHADOS MICROBIOLÓGICOS	
<p>MICRO-ORGANISMOS PRE CANDIDEMIA</p> <p>1) ____/____/____ - _____ ESPÉCIME _____</p> <p>2) ____/____/____ - _____ ESPÉCIME _____</p> <p>3) ____/____/____ - _____ ESPÉCIME _____</p> <p>4) ____/____/____ - _____ ESPÉCIME _____</p> <p>5) ____/____/____ - _____ ESPÉCIME _____</p> <p>6) ____/____/____ - _____ ESPÉCIME _____</p> <p>7) ____/____/____ - _____ ESPÉCIME _____</p> <p>8) ____/____/____ - _____ ESPÉCIME _____</p> <p>9) ____/____/____ - _____ ESPÉCIME _____</p> <p>10) ____/____/____ - _____ ESPÉCIME _____</p> <p>11) ____/____/____ - _____ ESPÉCIME _____</p> <p>12) ____/____/____ - _____ ESPÉCIME _____</p> <p>MICRO-ORGANISMOS PÓS CANDIDEMIA</p> <p>1) ____/____/____ - _____ ESPÉCIME _____</p> <p>2) ____/____/____ - _____ ESPÉCIME _____</p> <p>3) ____/____/____ - _____ ESPÉCIME _____</p> <p>4) ____/____/____ - _____ ESPÉCIME _____</p> <p>5) ____/____/____ - _____ ESPÉCIME _____</p> <p>6) ____/____/____ - _____ ESPÉCIME _____</p> <p>7) ____/____/____ - _____ ESPÉCIME _____</p> <p>8) ____/____/____ - _____ ESPÉCIME _____</p> <p>9) ____/____/____ - _____ ESPÉCIME _____</p> <p>10) ____/____/____ - _____ ESPÉCIME _____</p> <p>11) ____/____/____ - _____ ESPÉCIME _____</p> <p>12) ____/____/____ - _____ ESPÉCIME _____</p>	

COLETA DE DADOS																	
FICHA NO. _____	FUNGO _____ LAB. SEQ _____																
DATA COLETA: _____ DATA RESULTADO: _____																	
BIOLOGIA MOLECULAR REALIZADA: _____																	
IV PARTE - CANDIDEMIA, TRATAMENTO, DESFECHO																	
<p>CANDIDEMIA</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input type="checkbox"/> HOSPITALAR <input type="checkbox"/> COMUNITARIA <input type="checkbox"/> PRIMARIA SANGUINEA <input type="checkbox"/> RELACIONADA AO CATETER VASCULAR CENTRAL <input type="checkbox"/> RELACIONADA AO SITIO CIRÚRGICO <input type="checkbox"/> RELACIONADA À INFECÇÃO DE TRATO URINARIO <input type="checkbox"/> POLIFUNGICA <input type="checkbox"/> LEVEDURA ÚNICA </div> <div> <input type="checkbox"/> PRIMEIRO EPISODIO <input type="checkbox"/> SEGUNDO EPISODIO </div> </div> <p>CLÍNICA</p> <p><input type="checkbox"/> FUNDO DE OLHO ____/____/____ RESULTADO (+) (-) _____</p> <p>ANTIFÚNGICO TRATAMENTO</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; width: 60%;">CLASSE - DOSE/DIA - VIA DE ADMINISTRAÇÃO</th> <th style="text-align: left; width: 40%;">PRESCRIÇÃO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1a _____</td> <td>- ____/____ a ____/____</td> </tr> <tr> <td>2a _____</td> <td>- ____/____ a ____/____</td> </tr> <tr> <td>3a _____</td> <td>- ____/____ a ____/____</td> </tr> <tr> <td>4a _____</td> <td>- ____/____ a ____/____</td> </tr> <tr> <td>5a _____</td> <td>- ____/____ a ____/____</td> </tr> <tr> <td>6a _____</td> <td>- ____/____ a ____/____</td> </tr> <tr> <td>7a _____</td> <td>- ____/____ a ____/____</td> </tr> </tbody> </table> <p>DESFECHO</p> <div> <input type="checkbox"/> ALTA ____/____/____ <input type="checkbox"/> ÓBITO ____/____/____ </div>		CLASSE - DOSE/DIA - VIA DE ADMINISTRAÇÃO	PRESCRIÇÃO	1a _____	- ____/____ a ____/____	2a _____	- ____/____ a ____/____	3a _____	- ____/____ a ____/____	4a _____	- ____/____ a ____/____	5a _____	- ____/____ a ____/____	6a _____	- ____/____ a ____/____	7a _____	- ____/____ a ____/____
CLASSE - DOSE/DIA - VIA DE ADMINISTRAÇÃO	PRESCRIÇÃO																
1a _____	- ____/____ a ____/____																
2a _____	- ____/____ a ____/____																
3a _____	- ____/____ a ____/____																
4a _____	- ____/____ a ____/____																
5a _____	- ____/____ a ____/____																
6a _____	- ____/____ a ____/____																
7a _____	- ____/____ a ____/____																

10. ARTIGO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO

Infectious Diseases, 2015; Early Online: 1–2



LETTER TO THE EDITOR

Mortality related to candidemia and risk factors associated with non-*Candida albicans*

RENATA FAGNANI^{1,2}, MARIÂNGELA RIBEIRO RESENDE¹, PLÍNIO TRABASSO¹, YUZURU MIKAMI⁴, ANGÉLICA ZANINELLI SCHREIBER³, ARIANE FIDELIS BUSSO LOPES¹, YASUNORI MURAOSA⁴, KATSUHIKO KAMEI⁴ & MARIA LUIZA MORETTI¹

From the ¹Infectious Diseases Division, Internal Medicine Department, Faculty of Medical Sciences, State University of Campinas, ²State University of Campinas Hospital, ³Clinical Pathology Department, Faculty of Medical Sciences, State University of Campinas, Campinas, SP, Brazil, and ⁴Medical Mycology Research Center, University of Chiba, Chiba, Japan

To the Editor,

We read the article by Ng et al. [1], 'Incidence and mortality of sepsis, severe sepsis, and septic shock in intensive care unit patients with candidemia,' with special interest. Of note, the authors analyzed a large well-defined cohort of 161 episodes of candidemia among intensive care unit (ICU) patients with a high overall mortality (49%), mainly in septic shock patients (65%). *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, and *Candida tropicalis* were the most frequent non-*Candida albicans* species [1]. Similar to the findings of Ng et al., in Brazil, some authors have observed high mortality rates in patients with candidemia (53.4–85.9%) [2].

In our center, a tertiary care university hospital, we performed a retrospective study in order to analyze nosocomial mortality related to candidemia and the risk factors associated with bloodstream infection caused by non-*C. albicans*. From January 2006 to December 2010, of 13 804 admissions we selected 248 patients over the age of 15 years with positive blood cultures for *Candida* spp.: 115 (46.4%) caused by *C. albicans* and 133 (53.6%) by non-*C. albicans*. In partial agreement with Ng et al. [1], the most frequent non-*C. albicans* species were *C. tropicalis* ($n = 54$, 21.8%), *C. parapsilosis* ($n = 31$, 12.5%), and *C. glabrata* ($n = 29$, 11.7%). Besides the ICU patients, our study analyzed the incidence density rates (ID) in other units. We showed, as expected, a higher ID

of candidemia caused by non-*C. albicans* (0.67/1000 patient-days) in the ICU compared with those in other units (0.23/1000 patient-days) ($p < 0.001$). In our cohort, the multivariate analysis demonstrated that immunosuppressive status ($p < 0.0001$) and mechanical ventilation ($p = 0.0097$) were independently associated with non-*C. albicans* candidemia, as shown by other authors [3,4].

Candidemia is a severe event during hospitalization. In our series, the overall crude mortality and the 30-day mortality were 66.1% and 55.2%, respectively; higher than the overall mortality described in the ICU by Ng et al. [1]. Other studies have reported rates that varied from 32% to 55.5% according to population [3,5]. Lortholary et al. [6] found a higher 30-day death rate among ICU patients compared with non-ICU patients (odds ratio (OR) = 2.12) and increasing death rate over time (41.5–56.9%). In our study, mortality rates were similar for candidemia episodes due to *C. albicans* (69.5%) and non-*C. albicans* (63.1%) ($p = 0.1765$). A higher mortality rate (85.0%) was observed during the first week after the diagnosis of candidemia ($p < 0.001$), and the mortality rate was significantly higher among the ICU patients (78.8%) than among the non-ICU patients (61.1%) ($p = 0.0256$). The multivariate analysis revealed that age ($p = 0.0209$), diagnosis of candidemia in the ICU ($p = 0.0140$), mechanical ventilation ($p = 0.0041$), and previous use of antimicrobials

Correspondence: Mariângela Ribeiro Resende MD MSc PhD, Tessalia Vieira de Camargo, 126, Cidade Universitária Zeferino Vaz, Campinas, SP, Brazil 13083-887. Tel: + 55 1935217451. E-mail: mresende@fcm.unicamp.br

(Received 3 July 2015; accepted 15 July 2015)

ISSN 2374-4235 print/ISSN 2374-4243 online © 2015 Informa Healthcare

RIGHTS L

2 R. Fagnani et al.

($p = 0.0010$) were independently associated with death, as found by other authors [3,7,8].

Similarly to Ng et al. [1], we calculate the overall mortality instead of attributable mortality due to candidemia, because an accurate measure of this rate is difficult to achieve, especially in ICU settings. Considering the high mortality, the need for early recognition of candidemia and appropriate antifungal therapy are basic requirements to improve the clinical outcome.

Acknowledgments

We are grateful to the hospital and clinics, the Faculty of Medical Sciences of the State University of Campinas, Sao Paulo, Brazil, and Japan Science and Technology (JST), the Japan International Cooperation Agency (JICA) and the Science and Technology Research Partnership for Sustainable Development (SATREPS) for the financial support (grant no. UNICAMP 02P-29548-09).

Declaration of interest: The authors report no conflicts of interest.

References

- [1] Ng K, Schorr C, Reboli AC, Zanotti S, Tsigrelis C. Incidence and mortality of sepsis, severe sepsis, and septic shock in intensive care unit patients with candidemia. *Infect Dis* 2015;47:584–7.
- [2] Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, Tiraboschi IN, Cortes J, Zurita J, et al. Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. *PLoS One* 2013;8:e59373.
- [3] Chi HW, Yang YS, Shang ST, Chen KH, Yeh KM, Chang FY, et al. *Candida albicans* versus non-*albicans* bloodstream infections: the comparison of risk factors and outcome. *J Microbiol Immunol Infect* 2011;44:369–75.
- [4] Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Nouer SA, Arthington-Skaggs B, da Matta DA, et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol* 2006;44:2816–23.
- [5] Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martinez JA, Lopez J, et al. *Candida* species bloodstream infection: epidemiology and outcome in a single institution from 1991 to 2008. *J Hosp Infect* 2011;77:157–61.
- [6] 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;40:1303–12.
- [7] Bader MS, Lai SM, Kumar V, Hinthorn D. Candidemia in patients with diabetes mellitus: epidemiology and predictors of mortality. *Scand J Infect Dis* 2004;36:860–4.
- [8] Guimaraes T, Nucci M, Mendonca JS, Martinez R, Brito LR, Silva N, et al. Epidemiology and predictors of a poor outcome in elderly patients with candidemia. *Int J Infect Dis* 2012;16:e442–e447.