

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA**

**EPIDEMIOLOGIA DE INFECÇÃO POR *Candida* spp. RELACIONADA A
CORRENTE SANGUÍNEA OCORRIDAS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS
DE UBERLÂNDIA**

PRISCILA GUERINO VILELA ALVES

CIÊNCIAS DA SAÚDE

2018

PRISCILA GUERINO VILELA ALVES

**EPIDEMIOLOGIA DE INFECÇÃO POR *Candida spp.* RELACIONADA A
CORRENTE SANGUÍNEA, OCORRIDAS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS
DE UBERLÂNDIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientador: Profa. Dra. Denise Von Dolinger de Brito Röder

Co-orientador: Prof. Dr. Reginaldo dos Santos Pedroso

UBERLÂNDIA

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

- A474e
2018 Alves, Priscila Guerino Vilela, 1989
 Epidemiologia de infecção por *Candida* spp. relacionada a corrente
 sanguínea, ocorridas no Hospital de Clínicas de Uberlândia / Priscila
 Guerino Vilela Alves. - 2018.
 51 f. : il.
- Orientadora: Denise Von Dolinger de Brito Röder.
 Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
 Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.
 Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.di.2018.701>
 Inclui bibliografia.
1. Ciências médicas - Teses. 2. *Candida albicans* - Teses. 3.
 Mortalidade - Teses. 4. Fatores de risco - Teses. I. Röder, Denise Von
 Dolinger de Brito. II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de
 Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



Ata da defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia.

Defesa de Dissertação de Mestrado Acadêmico Nº 004/PPCSA

Área de concentração: Ciências da Saúde

Linha de Pesquisa 1: Epidemiologia da ocorrência de doenças e agravos à saúde.

Projeto de Pesquisa de vinculação: Epidemiologia das infecções hospitalares.

Discente: **Priscila Guerino Vilela Alves** – Matrícula nº **11612CSD041** - Título do Trabalho: **"Epidemiologia de infecção Candida spp. relacionada a corrente sanguínea, ocorridas no Hospital de Clínicas de Uberlândia."** Às 09:00 horas do dia 09 de fevereiro do ano de 2018, no anfiteatro do bloco 4K - Campus Umuarama da Universidade Federal de Uberlândia reuniu-se a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Poliana de Castro Melo (UESC) via skype, Mário Paulo A. Penatti (UFU) e Denise Von Dolinger de Brito Röder (UFU) – orientadora da discente presentes no recinto. Iniciando os trabalhos, a presidente da mesa Profa. Dra. Denise Von Dolinger de Brito Röder apresentou a Comissão Examinadora e a discente, agradeceu a presença do público e concedeu a discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A seguir a senhora presidente concedeu a palavra aos examinadores que passaram a argüir a candidata. Ultimada a argüição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, em sessão secreta, em face do resultado obtido, a Banca Examinadora considerou a candidata (X) aprovada () reprovada. Esta defesa de Dissertação de Mestrado Acadêmico é parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre. O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, legislação e regulamentação internas da UFU, em especial do artigo 55 da resolução 12/2008 do Conselho de Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia. Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos às 13:00 horas. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.

Profa. Dra. Denise Von Dolinger de Brito Röder

Profa. Dra. Poliana de Castro Melo (via Skype)

Prof. Dr. Mário Paulo A. Penatti

DEDICATÓRIA

À Deus por toda a força e companhia.

AGRADECIMENTOS

À Prof^ª. Dra. Denise Von Dolinger de Brito Röder pela orientação, confiança e oportunidade de trabalhar e crescer ao seu lado, e por me incentivar a superar meus limites.

Ao Prof. Dr. Reginaldo dos Santos Pedroso pela disponibilidade em me acompanhar e ensinar.

Ao Prof. Dr. Mário Paulo por todo o apoio durante a realização da pesquisa.

Ao Prof. Dr. Lúcio Borges de Araújo por me ajudar na análise estatística.

Aos profissionais do Laboratório de Análises Clínicas e setor de arquivo do HC-UFU, e da ESTES por todas as informações compartilhadas.

Aos meus colegas do grupo de pesquisa que foram uma família durante estes dois anos de mestrado.

À minha mãe por todo amor, apoio e incentivo na minha trajetória pelo crescimento profissional e intelectual, que mesmo longe sempre foi presente nos meus desafios e conquistas.

À toda minha família por me amarem tanto e acreditarem em mim, em especial meus irmãos: Patrícia, Mariana e Murilo, meus Padrinhos, meus avós e meus sobrinhos.

Às minhas amigas que tantas vezes entenderam minha ausência e também estiveram ao meu lado nos momentos em que chorei e sorri.

À todos que participaram e contribuíram de alguma maneira para a realização deste trabalho, meu sincero agradecimento.

“Quem caminha sozinho pode até chegar mais rápido, mas aquele que vai acompanhado, com certeza vai mais longe.”
Clarice Lispector

RESUMO

As infecções fúngicas tornaram-se um grande desafio nos hospitais e o número de episódios de infecções de corrente sanguínea (ICS) causados por fungos tem aumentado desde o início dos anos 90. *Candida* spp. continua a ser a causa mais comum de infecções fúngicas invasivas. Nos últimos 20 anos, observou-se melhora nos procedimentos de diagnósticos, desenvolvimento e comercialização de novos agentes antifúngicos e implementação de estratégias para prevenir a candidemia, no entanto, a incidência de candidemia aumentou, e as taxas de mortalidade continuam elevadas (40-60%). Objetivou-se analisar a ocorrência de diferentes espécies de *Candida* relacionada a candidemia, no Hospital de Clínicas de Uberlândia, no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2016. Foram incluídos pacientes com hemocultura positiva para *Candida* spp. coletada após 48 horas de hospitalização. Os pacientes com candidemia foram divididos em dois grupos: Período 1: 2009-2012 e Período 2: 2013-2016. Este estudo analisou os registros médicos dos pacientes a partir de uma ficha de análise para informações demográficas, clínicas e de desfecho (alta e/ou óbito). Foram incluídos 335 pacientes com candidemia. Os fatores de risco associados à mortalidade por períodos foram: hospitalização na Clínica Médica (período 1, $p = 0,01$), neoplasia (período 2, $p = 0,01$), idade > 51 anos (ambos períodos, $p = <0,01$ $p = <0,01$), ventilação mecânica (período 1, $p = 0,03$, período 2, $p = 0,01$), intubação orotraqueal (ambos períodos, $p = 0,02$), hemodiálise (ambos períodos, $p = <0,01$) e uso de corticosteróides (período 2, $p = <0,01$). As espécies mais frequentes foram (respectivamente para os períodos 1 e 2) *Candida albicans* (43,1% e 42,7%), *C. tropicalis* (25,0% e 18,2%), *C. parapsilosis* (15,0% e 17,7%) *C. krusei* (6,9% e 9,9%) e *C. glabrata* (3,8% e 4,2%). Em conclusão, a análise de regressão logística múltipla revelou que os fatores de risco independentes associados à mortalidade foram: idade > 51 anos, neoplasia, hemodiálise, uso de ventilação mecânica, intubação orotraqueal e corticosteróides. As taxas de incidência de

candidemia confirmam as encontradas em outros hospitais de cuidados terciários no Brasil, sendo *Candida albicans* a mais frequente.

Palavras-chave: Candidemia, fatores de risco, mortalidade.

ABSTRACT

Fungal infections have become a major challenge in hospitals and the number of episodes of fungal infections of the bloodstream (BSI) has increased since the early 1990s. *Candida* spp. remains the most common cause of invasive fungal infections. Over the past 20 years, there has been improvement in diagnostic procedures, development and commercialization of new antifungal agents and implementation of strategies to prevent candidemia, however, the incidence of candidemia has increased and mortality rates remain high (40-60%). The objective of this study was to analyze the occurrence of *Candida* species related to candidemia in the Hospital of Clinics of Uberlandia from January 2009 to December 2016. Patients with positive blood culture for *Candida* spp. collected after 48 hours of hospitalization. Patients with candidemia were divided into two groups: Period 1: 2009-2012 and Period 2: 2013-2016. This study analyzed the patient's medical records from an analysis form for demographic, clinical and outcome information (discharge and / or death). A total of 335 patients with candidemia were included. The risk factors associated with mortality by periods were: hospitalization at the Medical Clinic (period 1, $p = 0.01$), neoplasia (period 2, $p = 0.01$), age > 51 years (both periods, $p =$, $P = 0.01$), mechanical ventilation (period 1, $p = 0.03$, period 2, $p = 0.01$), orotracheal intubation (both periods, $p = 0.02$), hemodialysis $p = <0.01$) and use of corticosteroids (period 2, $p = <0.01$). The most frequent species were *Candida albicans* (43.1% and 42.7%), *C. tropicalis* (25.0% and 18.2%), *C. parapsilosis* (15.0% % and 17.7%) *C. krusei* (6.9% and 9.9%) and *C. glabrata* (3.8% and 4.2%). In conclusion, the multiple logistic regression analysis revealed that the independent risk factors associated with mortality were: age > 51 years, neoplasia, hemodialysis, use of mechanical ventilation, orotracheal intubation and corticosteroids. The incidence rates of candidemia confirm those found in other tertiary care hospitals in Brazil, with *Candida albicans* being the most frequent.

Key words: Candidemia, risk factors, mortality.

LISTA DE ILUSTRAÇÃO

Figura 1. Distribuição dos 352 isolados de <i>Candida</i> spp. durante os oito anos do estudo.....	35
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Análise univariada das características clínicas e demográficas de pacientes com candidemia, comparado por período (P1: 2009-2012, P2: 2013-2016) em relação à mortalidade em um hospital universitário.....32

Tabela 2. Análise univariada da hospitalização de paciente com candidemia, comparada por período (P1: 2009-2012, P2: 2013-2016) em relação à mortalidade.....33

Tabela 3. Análise multivariada de pacientes com candidemia comparada por período (P1: 2009-2012, P2: 2013-2016), em relação à mortalidade em um hospital universitário.....34

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

CIM Concentração Inibitória Mínima
CVC Cateter Venoso Central
ESTES Escola Técnica de Saúde
HC Hospital de Clínicas
HIV vírus da imunodeficiência humana
ICS Infecção de Corrente Sanguínea
IOT Intubação Orotraqueal
NP Nutrição Parenteral
OR Odds ratio
SNE Sonda Nasoenteral
TQT Traqueostomia
UFU Universidade Federal de Uberlândia
UTI Unidade de Terapia Intensiva
UTIN Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
UTIP Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica
UTIA Unidade de Terapia Intensiva Adulta
UTIC Unidade de Terapia Intensiva Coronariana
VM Ventilação Mecânica

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	15
2.1 Infecções causadas por <i>Candida</i>	15
2.2 Candidemia.....	16
2.3 Espécies relacionadas a candidemia.....	17
2.4 Manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento.....	21
2.4 Epidemiologia.....	21
3 OBJETIVO.....	24
3.1 Objetivos específicos.....	24
4 ARTIGO. Fatores de risco associados à mortalidade em pacientes com candidemia em um hospital universitário.....	26
REFERÊNCIAS.....	43
APÊNDICE 1 - Ficha de Análise de Dados	48

1 INTRODUÇÃO

As infecções fúngicas tornaram-se um grande problema nos hospitais e o número de episódios de infecções de corrente sanguínea (ICS) causados por fungos tem aumentado desde o início dos anos 90 (GUINEA, 2014).

Candida spp. continua a ser a causa mais comum de infecções fúngicas invasivas (IZQUIERDO; SANTOLAYA, 2014; TAIRA et al., 2014), e a incidência de candidemia é estimada em 72,8 casos por milhões de habitantes por ano, e é claramente superior à da aspergilose invasiva e mucormicose. A candidemia é uma consequência dos avanços nos cuidados de saúde (GUINEA, 2014).

Nos últimos 20 anos, observou-se melhora nos procedimentos de diagnósticos, desenvolvimento e comercialização de novos agentes antifúngicos e implementação de estratégias para prevenir a candidemia, no entanto, a incidência aumentou (GUINEA, 2014), e pode variar entre regiões geográficas, hospitais e unidades hospitalares e é afetada por muitos fatores, como diferenças nas práticas de saúde e nos perfis dos pacientes. Mesmo o tamanho do hospital estudado, os antifúngicos disponíveis, o modo de diagnóstico e o tempo podem influenciar a incidência de candidemia. Este fato torna os estudos locais contínuos essenciais para o manejo da candidemia (CANELA et al., 2018).

Apesar de todos os avanços, os estudos locais da epidemiologia de ICS por *Candida* spp. ainda necessitam de informações, além disso não existem estudos no Hospital de Clínicas de Uberlândia sobre essa epidemiologia em todas as faixas etárias e em todos os setores do hospital.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Candida spp. são comensais, ubíquo do homem e de muitos animais de sangue quente, que habitam principalmente o trato gastrointestinal, mas podem ser encontrados também na uretra, na vagina, na pele, nas unhas, além de outros lugares como: no solo, no ar, na água, tanto doce como salgada, e em objetos manipulados (GARCÍA-RUIZ; AMUTIO; PONTÓN, 2004).

Aproximadamente 200 diferentes espécies de levedura compõem o gênero *Candida* (ÁLVARES; SVIDZINSKI; CONSOLARO, 2007), das quais cerca de 20 foram associadas a casos de micoses em humanos (COLOMBO et al., 2013). Sendo que as principais espécies de interesse clínico são *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida guilliermondii* e *Candida lusitaniae* (COLOMBO; GUIMARÃES, 2003). No entanto, casos de doenças superficiais e invasivas e espécies emergentes de *Candida* foram descritas, envolvendo isolados de *C. dubliniensis*, *Candida kefyr*, *Candida rugosa*, *Candida famata*, *Candida utilis*, *Candida lipolytica*, *Candida norvegensis*, *Candida inconspicua* e *Candida zeylanoides* (JUNG et al., 2010; COLOMBO et al., 2013).

Tornam-se patogênicos quando ocorrem alterações nos mecanismos de defesa do hospedeiro ou o comprometimento de barreiras anatômicas secundariamente a queimadura ou procedimentos médicos invasivos. As alterações nos mecanismos de defesa do hospedeiro podem ser decorrentes de mudanças fisiológicas como: prematuridade, envelhecimento ou mais frequentemente, associadas a doenças degenerativas, neoplásicas, imunodeficiências congênicas ou adquiridas e imunodepressão induzida por atos médicos (COLOMBO et al., 2013).

2.1 Infecções causadas por *Candida*

A candidíase possui várias manifestações clínicas, desde as mais superficiais e leves, tais como do esôfago ou candidíase orofaríngea, a infecções graves, incluindo ICS e candidíase disseminada. As doenças invasivas graves incluem: candidemia, endocardite, infecções disseminadas, infecções do sistema nervoso, endoftalmite, e osteomielite (YAPAR, 2014).

No ambiente hospitalar, as infecções por *Candida* representam 80% de todas as infecções fúngicas, incluindo a de circulação sanguínea, trato urinário e infecções no local cirúrgico. As ICS são um grande desafio para os hospitais terciários em todo o mundo devido à sua alta prevalência e altas taxas de mortalidade (COLOMBO et al., 2013)

Na comunidade médica, a candidíase oral e a vaginite causada por *Candida* representam um número significativo de queixas clínicas trazidas por diferentes especialidades. *Candida* é o gênero predominante entre as leveduras da microbiota autóctone da cavidade oral e outros segmentos do trato gastrointestinal. A prevalência de colonização da cavidade oral por leveduras em indivíduos normais varia, mas a maioria dos autores relatam taxas de aproximadamente 20-40% na população geral (COLOMBO et al., 2013).

A candidíase vulvovaginal é a segunda principal causa de leucorréia infecciosa. É responsável por aproximadamente 13 milhões de casos de vaginite documentados anualmente em pacientes norte-americanos. Pesquisas revelam que 75% das mulheres experimentam um episódio de candidíase vaginal durante os anos de gravidez, com a estimativa de que 5% dessas mulheres têm episódios recorrentes. A vulvovaginite por *Candida* pode ser esporádica ou recorrente e as infecções são denominadas primárias ou secundárias de acordo com a presença ou ausência de comorbidades associadas a esta condição (COLOMBO et al., 2013).

2.2 Candidemia

Dentre as infecções invasivas por *Candida* a de maior relevância clínica é a ICS, conhecida também como candidemia ou candidíase hematogênica (COLOMBO; GUIMARÃES, 2003). A forma mais frequente é a de origem endógena, em grupos de imunodeficientes. Esta infecção se dá através do transporte de espécies de *Candida* do trato gastrointestinal para a circulação sanguínea pela formação de hifas e o movimento tigmotrópico, desencadeados por mudanças fisiológicas alterando os mecanismos de defesa do hospedeiro. Mas, possuem também infecções invasivas de origem exógena, quase sempre nosocomial, procedentes da manipulação de cateteres, dispositivos intravasculares, colonizadas no momento de inserção (GARCÍA-RUIZ; AMUTIO; PONTÓN, 2004).

2.3 Espécies relacionadas a Candidemia

Candida albicans é a espécie mais frequentemente isolada de infecções superficiais e invasivas em diferentes sítios anatômicos e em casuísticas de todas as partes do mundo. Esta espécie possui capacidade de aderência a diferentes mucosas e epitélios, apresentando polimorfismo com produção de estruturas filamentosas que auxiliam a invasão tissular, termotolerância significativa, e produção de enzimas como proteinases e fosfolipases. Esta espécie é naturalmente sensível a todas as drogas antifúngicas de uso sistêmico, mas casos de resistência adquirida a azólicos são conhecidos em pacientes que foram expostos prolongadamente a estes medicamentos (COLOMBO; GUIMARÃES, 2003).

Candida tropicalis possui considerável potencial biológico como agente oportunista quando o hospedeiro encontra-se neutropênico, quando há supressão da microbiota bacteriana pelo uso de antimicrobianos e danos na mucosa gastrointestinal (COLOMBO; GUIMARÃES, 2003). É o segundo ou terceiro agente etiológico mais comum de candidemia em pacientes com câncer, particularmente leucemia e menos frequentemente em pacientes com tumores sólidos. No Brasil, ao contrário dos países da Europa e dos Estados Unidos, *C.*

tropicalis contabiliza um número substancial de casos documentados de candidemia em pacientes não neutropênicos ou pacientes com câncer. Os isolados clínicos desta espécie são suscetíveis à anfotericina B e à maioria dos azoles. No entanto, alguns autores documentaram a ocorrência de isolados resistentes ao fluconazol (COLOMBO et al., 2013). *C. tropicalis* tem sido descrito recentemente com resistência aos antifúngicos disponíveis, como os derivados de azoles, anfotericina B e equinocandinas (CHOI et al., 2016; SENEVIRATNE et al., 2016).

Candida parapsilosis apresenta-se, desde os anos 80, como um importante patógeno hospitalar de fungemias. Sua ocorrência é ainda maior em crianças e recém-nascidos prematuros internados em unidades de terapia intensiva, onde a prevalência de candidemias por *C. parapsilosis* é de 17 a 50% dos casos (COLOMBO; GUIMARÃES, 2003). Embora apresente taxas de mortalidade menor em comparação com a candidemia de *C. albicans*, *C. parapsilosis* apresenta características distintas, como a formação de biofilmes promovidos pela nutrição parenteral, colonização de cateteres intravasculares e altas concentrações inibitórias mínimas (MIC) de equinocandinas (LIN et al., 2015; WU et al., 2018).

Candida glabrata emergiu como um importante patógeno hospitalar, representando a segunda ou terceira espécie mais comum entre os agentes de candidemia relatados em centros médicos na Europa e nos Estados Unidos. Na América Latina, os dados gerados a partir de séries de casos documentadas até 2005 mostram que o isolamento da candidemia de *C. glabrata* não representou mais de 5-8% de todos os episódios de fungemia em hospitais públicos. Recentemente, dados de coortes de hospitais privados e centros médicos que realizam um grande número de transplantes de órgãos, onde a prática de profilaxia com fluconazol em pacientes de alto risco parece ser mais comum, indicam que a prevalência de *C. glabrata* entre os agentes causadores da fungemia atinge mais de 10% dos casos. Os isolados clínicos de *C. glabrata* são menos suscetíveis ao fluconazol. Consequentemente, aumentaram as taxas de colonização/infecção por

C. glabrata em diferentes grupos de pacientes expostos ao fluconazol. Além de problemas terapêuticos com azoles em infecções associadas a *C. Glabrata*, os isolados de *C. glabrata* podem ter menor susceptibilidade in vitro à anfotericina B e necessidade de maiores doses de poliênicos para o tratamento de infecções invasivas causadas por este agente. Outro aspecto epidemiológico deste patógeno é a sua alta prevalência em pacientes idosos. (COLOMBO et al., 2013).

Candida krusei tem-se mostrado como um patógeno hospitalar ocasional, particularmente, em pacientes portadores de doenças hematológicas malignas e/ou submetidos a transplante de medula óssea (COLOMBO; GUIMARÃES, 2003). Adicionalmente, alguns autores relataram aumento da ocorrência de fungemias causadas por *C. krusei* em pacientes neutropênicos expostos a cursos prolongados de fluconazol. Esta levedura é naturalmente resistente ao fluconazol, mas na maioria dos casos é sensível ao voriconazol (COLOMBO et al., 2013).

Candida lusitanae é uma levedura pouco frequente como agente causador de doença invasiva, mas tem sido relatada como agente de candidemia em pacientes imunocomprometidos (COLOMBO; GUIMARÃES, 2003). De um total de 86 casos notificados de doença invasiva por esta espécie, 70 foram identificados em pacientes com câncer. Muitas vezes, isolados clínicos de *C. lusitanae* têm resistência primária ou secundária à anfotericina B, mas são muito sensíveis a todos os triazoles (COLOMBO et al., 2013).

Recentemente, *C. dubliniensis* foi reconhecida como uma nova espécie cujas características morfológicas e bioquímicas são muito semelhantes a *C. albicans*, sendo necessária a utilização de métodos moleculares para diferenciá-las (COLOMBO; GUIMARÃES, 2003). Esta nova espécie foi descrita pela primeira vez na Irlanda, onde 17-35% dos pacientes com infecção pelo HIV têm colonização oral ou infecção com *C. dubliniensis*. Esta espécie emergente parece ser menos patogênica do que *C. albicans*, mas tem uma alta probabilidade de desenvolver resistência aos azoles (COLOMBO et al., 2013).

Infecções invasivas por *Candida guilliermondii* são ainda infrequentes, mas esta espécie vem sendo reconhecida por diferentes autores como agente emergente. A maioria dos casos descritos relaciona-se a pacientes com câncer (COLOMBO; GUIMARÃES, 2003). Apesar da falta de informação disponível na literatura, há relatos de resistência in vitro de amostras clínicas de *C. guilliermondii* à anfotericina B, triazóis e equinocandinas. O monitoramento clínico e laboratorial dos pacientes tratados com esses medicamentos é recomendado para identificar a falha do tratamento (COLOMBO et al., 2013).

Candida famata é uma levedura comensal encontrada em queijos, produtos lácteos e meio ambiente. Foi descrita em infecções humanas, incluindo infecções sanguíneas relacionadas ao cateter, peritonite, retinopatia ocular aguda e obstrutiva e mediastinite. É uma causa rara de candidíase, representando apenas 0,2% -2% dos isolados coletados em estudos de vigilância. Foram descritos MICs elevados de antifúngicos e são preocupantes no tratamento de candidíase invasiva por *C. famata*. Os fatores de risco predisponentes para candidemia por *C. famata* identificados a partir de relatos de casos publicados e séries de casos incluem a presença de CVC, exposição prévia a antimicrobianos e antifúngicos, estados imunocomprometidos e rupturas de barreiras da pele (BEYDA et al., 2013; KIM et al., 2015).

Candida haemulonii complex emergiu como um patógeno fúngico oportunista associado à onicomiose, candidíase vaginal, infecções da corrente sanguínea, fungemias relacionadas ao cateter, osteíte e surtos em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal. Embora considerada uma espécie rara de *Candida*, ela merece atenção, pois é considerada uma levedura multirresistente, com insucesso clínico associado à resistência à anfotericina B e reduzida susceptibilidade aos azólicos, resultando em dificuldade no tratamento de infecções profundas (KIM et al., 2009; RAMOS et al., 2015).

Candida auris é uma espécie incomum encontrada em espécimes de orelha humana, foi relatada pela primeira vez no Japão em 2009, quando um isolado foi

recuperado do canal auditivo externo de um paciente internado, e é uma levedura multirresistente e emergente, que pode causar um amplo espectro de infecções, variando de fungemia a infecções profundas, especialmente em ambientes de terapia intensiva. *C. auris* é notável por causa de CIM altamente elevados ao fluconazol e reduzida susceptibilidade ao voriconazol, caspofungina e flucitosina e seu potencial para transmissão clonal (PANIZ-MONDOLFI, et al., 2014; LEE, et al., 2011; KATHURIA et al., 2015).

2.4 Manifestações clínicas, diagnóstico e tratamentos

Dependendo do protocolo da instituição e da disponibilidade dos agentes antifúngicos, os azóis (fluconazol, voriconazol e posaconazol), polienos (anfotericina B), e/ou equinocandinas (caspofungina, anidulafungina, e micafungina) são utilizados para o tratamento. Equinocandinas são recomendados para profilaxia e para o tratamento de diferentes grupos de pacientes, devido à sua eficácia e baixa toxicidade em doentes críticos em comparação com outros azóis e anfotericina B (MENEZES et al., 2015).

As manifestações clínicas mais comuns são febre (COLOMBO; GUIMARÃES, 2003; FRANÇA; RIBEIRO, QUEIROZ-TELLES, 2008) hipotensão e leucocitose (FRANÇA; RIBEIRO, QUEIROZ-TELLES, 2008). O diagnóstico laboratorial para isolamento de espécies de *Candida* por meio da hemocultura, continua sendo o melhor método para diagnóstico de candidemia, no entanto, a sensibilidade das hemoculturas é de aproximadamente 50%. Além disso, um período de tempo de 48 a 96 horas é necessário para a identificação das espécies, atrasando assim a terapia antifúngica (GASPAR et al., 2015, TAIRA et al., 2014). Os métodos moleculares geralmente são mais sensíveis, e muitas vezes mais rápidos, apesar de exigirem equipamentos e suportes mais sofisticados do laboratório (SINGH et al., 2006).

2.5 Epidemiologia

No Brasil, as espécies mais comumente isoladas em pacientes pediátricos e adultos são *C. albicans*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* (OLIVEIRA et al., 2014).

Um estudo realizado no Brasil, durante 2 anos e 8 meses, em 16 hospitais das Regiões Norte, Nordeste, Centro Oeste, Sudeste e Sul, incluiu 2.688 pacientes, totalizando 2.563 infecções. Os pacientes tinham uma idade média de 50,6 +/- 24,8 anos (variando de 0 a 97 anos), 56% eram do sexo masculino. Das infecções diagnosticadas, 148 (6,1%) foram causadas por fungos, e 137 (92,6%) eram isolados de *Candida*, as espécies não-*albicans* eram mais comuns do que *C. albicans*, correspondendo a 65,7%. A ordem de classificação dos principais isolados foram: *C. albicans* (34,3%), *C. parapsilosis* (24,1%), *C. tropicalis* (15,3%), *Candida* spp. (10,9%), *C. glabrata* (10,2%), *C. krusei* (1,5%), *C. pelliculosa* (1,5%), *C. lusitaniae* (0,7%), *C. famata* (0,7%), e *C. guilliermondii* (0,7%). A mortalidade bruta foi menor para a infecção por *C. parapsilosis* (51,5%) e maior nos casos de *C. krusei*, *C. pelliculosa*, e *C. lusitaniae* (100%) (MARRA et al., 2011).

Em outro estudo realizado no Paraná, em um hospital universitário, no período de 2001 a 2004 de um total de 1000 internados, ocorreram 100 episódios de candidemia com predominância dos adultos acima de 50 anos (66,6%) e gênero masculino (60%). *C. albicans* ocorreu em 59% dos episódios seguido por *C. tropicalis* (15%), *C. parapsilosis* (9%), *C. glabrata* (7%). A taxa de mortalidade foi de 56%, apesar de a maioria (68%) ter recebido tratamento antifúngico (FRANÇA; RIBEIRO, QUEIROZ-TELLES, 2008).

No Hospital Universitário de Londrina (nos anos de janeiro de 2006 a dezembro de 2007 e janeiro de 2010 a dezembro de 2011) 108 pacientes foram diagnosticados com candidemia. Houve predominância do sexo masculino (52 - 53,6%), 38,1% ocorreu em adultos entre 19 e 60 anos e 25,8% em pacientes idosos. Dos isolados obtidos a partir de candidemia, 71,3% foram espécies não-*albicans*, *C. tropicalis* (30,5%) e *C. albicans* (28,7%) foram as duas espécies mais frequentes, seguida por *C. parapsilosis* stricto sensu (24,1%), *C. glabrata* lato

sensu (8,3%), *C. krusei* (1,8%) e outras espécies (6,6%). Quatro pacientes apresentaram mais de uma espécie de *Candida*: dois pacientes apresentaram *C. albicans*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*; um paciente apresentou *C. albicans* e *C. tropicalis*, e outro paciente apresentou *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* (COSTA et al., 2014)

No estudo de Colombo et al. (2006), realizado em 11 centros médicos do Brasil, no período de março de 2003 a dezembro de 2004, eles detectaram um total de 712 casos de candidemia, para uma incidência global de 2,49 casos por 1.000 admissões e 0,37 casos por 1.000 pacientes-dia. O sexo masculino compreendeu 56% dos pacientes, e a idade média foi de 41 anos (variação de 0 a 96 anos). *C. albicans* foi a espécie mais comum (291; 41%), seguido de *C. tropicalis* (149; 21%) e *C. parapsilosis* (146; 21%), *C. glabrata* apareceu em apenas 5% dos casos. Entre os adultos, as espécies mais comuns foi *C. albicans* (199; 41%), seguido de *C. tropicalis* (114; 24%) e *C. parapsilosis* (99; 21%). Entre os pacientes pediátricos, as espécies mais comuns foram *C. albicans* (89; 40%), seguido de *C. parapsilosis* (47; 21%), *C. tropicalis* e *C. pelliculosa* (34 casos cada; 15%).

Estudos relatam os principais fatores de risco para a ICS por *Candida* spp., como: *Candida albicans*, encontrada em aspirado traqueal, risco de infecções fúngicas quando o paciente apresenta um tubo de traqueostomia inserido, uma vez que a área de infecção potencial se espalha no tubo de traqueostomia e na flange (placa de pescoço) na qual é encaixada (GNIADÉK et al., 2013), e uso de ventilação mecânica, hemodiálise, e nutrição parenteral (MOTTA et al., 2017; LOSS et al., 2015).

Um estudo recente no Hospital de Clínicas de Uberlândia, durante o período de julho de 2010 a junho de 2011, foram encontradas 63 culturas de fluidos corporais de indivíduos com suspeita de candidíase sistêmica, com 47 casos positivos para *Candida* spp. no sangue, no cateter venoso central foram nove, e sete em fluidos abdominais, todos obtidos de 58 pacientes internados no Hospital.

Trinta e quatro eram do sexo masculino, a idade dos pacientes variou de um dia a 94 anos, com idade média de 42 anos. Exceto para a *C. albicans* ($p = 0,050$), a distribuição de espécies entre homens e mulheres não foi estatisticamente diferente dos membros do complexo *C. parapsilosis* ($p = 0,057$), *C. tropicalis* ($p = 0,4497$), e outras espécies ($p = 0,2008$). No entanto, houve uma tendência predominante de *C. albicans* (55,5%) e *C. parapsilosis* (65%) de afetar homens (MENEZES, et al. 2015).

Na Universidade Federal de Londrina foi realizado um estudo no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011 com 68 casos de candidemia. Neste período a espécie *C. tropicalis* foi a mais frequente (30,9%), seguida por *C. albicans* (27,9%), *C. parapsilosis* stricto sensu (22,1%) e *C. glabrata* (10,3%) (COSTA, 2013), demonstrando, mais uma vez um aumento na frequência de *Candida* não-*albicans* no Brasil (COSTA et al., 2014).

Um estudo epidemiológico no Brasil reuniu dados sobre infecções de ICS documentada em quatro hospitais da cidade de São Paulo. Durante um período de 12 meses (março-2002 a fevereiro-2003), um total de 7.038 episódios de bacteremias e fungemias foram avaliados, sendo que *Candida* spp. respondeu por 4,3 % do total das fungemias (COLOMBO; GUIMARÃES, 2003). No Brasil a candidemia representa a quarta causa mais frequente de ICS (COLOMBO et al., 2006; GASPAR et al., 2015), precedido de *Staphylococcus* coagulase-negativa, *Staphylococcus aureus* e *Klebsiella pneumoniae* (COLOMBO et al., 2006).

3 OBJETIVO

Analisar a ocorrência de diferentes espécies de *Candida* relacionada a candidemia, no Hospital de Clínicas de Uberlândia, no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2016.

3.1 Objetivos Específicos

- Verificar a prevalência das espécies de *Candida*;
- Relacionar os fatores associados à infecção com os fatores de risco e condições do paciente;
- Comparar a ocorrência de candidemia e a respectiva espécie em relação à unidade de internação.

Artigo. Fatores de risco associados à mortalidade em pacientes com candidemia em um hospital universitário

Fatores de risco associados à mortalidade em pacientes com candidemia em um hospital universitário

Priscila Guerino Vilela Alves*¹, Sávia Gonçalves Oliveira Melo¹, Meliza Arantes de Souza Bessa², Murilo de Oliveira Brito¹, Ralciane de Paula Menezes^{1,3}, Lúcio Borges de Araújo⁴, Mário Paulo Amante Penatti³, Reginaldo dos Santos Pedroso^{1,3}, Denise Von Dolinger de Brito Röder^{1,5}

¹ Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

² Instituto de Biologia, Universidade Federal de Uberlândia.

³ Curso Técnico em Análises Clínicas, Escola Técnica de Saúde, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

⁴ Faculdade de Matemática, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

⁵ Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

***Autor correspondente:**

Priscila Guerino Vilela Alves

Tel: 55 (34) 991781605

Av. Amazonas s/no, Bloco 4K, Sala 111, Campus Umuarama, Uberlândia, MG, CEP: 38400-902, Brasil.

Email: priscilaguerinoalves@gmail.com

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar os fatores de risco associados à mortalidade em pacientes com infecção de corrente sanguínea (ICS) causados por *Candida* spp. hospitalizados em um hospital universitário brasileiro de cuidados terciários. Foram incluídos pacientes com hemocultura positiva para *Candida* spp. coletado após 48 horas de hospitalização. Os pacientes com candidemia foram divididos em dois grupos: Período 1: 2009-2012 e Período 2: 2013-2016. Este estudo analisou registros médicos do paciente para informações demográficas, clínicas e de resultados (alta e/ou óbito). Foram incluídos 335 pacientes com candidemia. Os fatores de risco associados à mortalidade por períodos foram: hospitalização na Clínica Médica (período 1, $p = 0,01$), neoplasia (período 2, $p = 0,01$), idade > 51 anos (ambos períodos, $p = <0,01$ $p = <0,01$), ventilação mecânica (período 1, $p = 0,03$, período 2, $p = 0,01$), intubação orotraqueal (ambos períodos, $p = 0,02$), hemodiálise (ambos períodos, $p = <0,01$) e uso de corticosteróides (período 2, $p = <0,01$). As espécies mais frequentes foram (respectivamente para os períodos 1 e 2) *Candida albicans* (43,1% e 42,7%), *C. tropicalis* (25,0% e 18,2%), *C. parapsilosis* (15,0% e 17,7%) *C. krusei* (6,9% e 9,9%) e *C. glabrata* (3,8% e 4,2%). Em conclusão, a análise de regressão logística múltipla revelou que os fatores de risco independentes associados à mortalidade foram: idade > 51 anos, neoplasia, hemodiálise, uso de ventilação mecânica, intubação orotraqueal e corticosteróides. As taxas de incidência de candidemia confirmam as encontradas em outros hospitais de cuidados terciários no Brasil, sendo *Candida albicans* a mais frequente.

Palavras- chave: Candidemia, fatores de risco, mortalidade.

Introdução

Infecção de corrente sanguínea (ICS) são uma das principais causas de morbimortalidade em hospitais terciários [1], onde de 7,9 a 9,0% das infecções são causadas por *Candida* spp. [2], representando a quarta causa mais frequente de ICS [3]. Aproximadamente 50% são causadas por *Candida albicans*, seguido de *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis* [4-7].

Episódios de ICS por *Candida* spp. são observados principalmente entre os pacientes hospitalizados por longos períodos que tenham sido expostos a antimicrobianos, a terapia imunossupressora, nutrição parenteral, e procedimentos médicos invasivos [8,9]. Geralmente é de difícil diagnóstico e tratamento, possui alta taxa de mortalidade (40 a 60%), além de representar um alto custo hospitalar [8,10]. A taxa de incidência de candidemia no Brasil varia de 0,91-2,49 por 1.000 admissões [5,11,12].

O objetivo deste estudo foi avaliar os fatores de risco associados à mortalidade em pacientes com infecção de corrente sanguínea por espécies de *Candida* internados em um hospital de nível terciário do Brasil.

Pacientes e Métodos

Descrição do estudo

Estudo retrospectivo realizado no Hospital de Clínicas de Uberlândia da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), um hospital universitário, de cuidados terciários, com 520 leitos localizado em Minas Gerais, região sudeste do Brasil.

Foram incluídos no estudo pacientes com hemocultura positiva por *Candida* spp. após 48 horas de internação, acompanhados até a alta ou óbito. O isolamento de espécies diferentes de *Candida* em um período de sete dias foi contabilizado como infecção mista em um mesmo paciente. Para análise dos fatores que influenciaram a mortalidade, os pacientes com candidemia foram distribuídos em dois grupos: Período 1 (P1): pacientes internados entre os anos

2009-2012 e Período 2 (P2): pacientes internados entre os anos 2013-2016. Optou-se por separar os anos em períodos para avaliar as tendências temporais em relação à mortalidade.

Os dados foram coletados em registros médicos e incluíram informações sobre idade, sexo, setor hospitalar, comorbidades, procedimentos invasivos, uso de terapia antifúngica, uso de corticosteróides, terapia antimicrobiana prévia, tempo de internação antes da positividade da hemocultura, tempo de internação total, taxa de mortalidade bruta e espécies de *Candida*.

A taxa de incidência de candidemia por 1000 admissões foi calculada utilizando o n° total de pacientes com candidemia/ n° total de pacientes internados x 1000.

A taxa de mortalidade bruta foi calculada através do n° total de óbitos dos pacientes com candidemia/ n° total da população do hospital no período do estudo x 1000.

Identificação das espécies

As amostras de sangue foram processadas no setor de Micologia do Laboratório de Análises Clínicas, no sistema BacT/ALERT® 3D (Biomérieux, France) e identificadas por métodos tradicionais (meio cromogênico, análise micromorfológica e coloração de gram) e as espécies foram confirmadas através do sistema VITEK® 2 (BD Diagnostic Systems, Franklin Lakes, NJ, EUA).

Análise estatística

As variáveis qualitativas foram expressas por frequências e porcentagens, e as quantitativas expressas por média e desvio padrão. Para a análise univariada e multivariada, foram utilizados o teste de regressão logística para um valor de $p \leq 0,05$ considerado estatisticamente significativo, e o programa SPSS for Windows (IBM Corp. Released 2011. Version 20.0. Armonk, Nova York).

Resultados

Foram incluídos no estudo 335 pacientes com candidemia entre 2009 e 2016. A incidência de candidemia no P1 foi de 1,85 infecções por 1.000 admissões e 2,41 infecções por 1.000 admissões no P2. A taxa de mortalidade bruta foi de 54,6% nos dois períodos, sendo 54,5% no P1 e 54,7% no P2.

As características clínicas, demográficas e o desfecho dos pacientes são apresentados na Tabela 1. Os pacientes foram comparados em cada um dos períodos separadamente. A taxa de mortalidade foi maior nos dois períodos em pacientes com idade acima de 51 anos (P1, $p = <0,01$ e P2, $p = <0,01$), que fizeram hemodiálise (P1, $p = <0,01$ e P2, $p = <0,01$) e estavam em uso de ventilação mecânica (P1, $p = 0,03$ e P2, $p = 0,01$) ou intubação orotraqueal (P1, $p = 0,02$ e P2, $p = 0,02$). No período 1 destacou-se a internação na Clínica Médica ($p = 0,01$) e somente no período 2, destacaram-se a neoplasia ($p = 0,01$) e o uso de corticosteróides ($p = <0,01$) como fatores preditivos para mortalidade. A maioria dos pacientes 65,1% (218/335) ficaram hospitalizados nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) em algum momento da internação nos dois períodos, no P1 57,7% e no P2 71,5%.

Tabela 1. Análise univariada das características clínicas e demográficas de pacientes com candidemia, comparado por período (P1: 2009-2012, P2: 2013-2016) em relação à mortalidade em um hospital universitário

Características	Alta (N: 152)		Óbito (N: 183)		Valor p (OR) P1	Valor p (OR) P2
	P1(71) (%)	P2(81) (%)	P1(85) (%)	P2(98) (%)		
Idade (anos) ^a	31.5±27.3	37.1±24.6	51.6±27.7	56.0±24.3	<0.01*(1.03)	<0.01*(1.03)
Sexo Masculino	40 (47.1)	49 (60.5)	42 (59.2)	52 (53.1)	0.13 (1.63)	0.32 (1.35)
Cirurgias do tratogastrointestinal	19 (22.6)	37 (37.8)	13 (18.3)	19 (24.7)	0.51 (1.30)	0.07 (1.85)
Comorbidades						
Transplante renal	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.6)	2 (2.5)	1.00 (1)	0.47 (0.41)
HIV	2 (2.4)	4 (4.2)	2 (2.9)	2 (2.6)	0.83 (0.80)	0.58 (1.63)
Neoplasia	13 (18.4)	31 (32.2)	15 (22.1)	11 (14.3)	0.30 (0.65)	0.01*(2.86)
Cardiopatía	8 (9.5)	11 (11.5)	4 (5.9)	5 (6.5)	0.41 (1.68)	0.27 (1.86)
Diabetes mellitus	9 (10.7)	15 (15.6)	7 (10.3)	9 (11.7)	0.93 (1.05)	0.46 (1.40)
Hipertensão	18 (21.4)	30 (31.3)	13 (19.1)	17 (22.1)	0.73 (1.15)	0.18 (1.60)
Procedimentos invasivos						
VM	56 (66.7)	65 (66.3)	35 (49.3)	35 (46.1)	0.03*(2.06)	0.01*(2.31)
TQT	16 (19.0)	22 (22.4)	13 (18.6)	18 (23.7)	0.94 (1.03)	0.85 (0.93)
CVC	71 (84.5)	92 (93.3)	65 (91.5)	72 (94.7)	0.19 (0.50)	0.81 (0.85)
SNE/SNG	39 (46.4)	69 (70.4)	38 (53.5)	47 (61.8)	0.38 (0.75)	0.24 (1.47)
Hemodiálise	35 (41.7)	50 (51.0)	7 (10.0)	11 (14.5)	<0.01*(6.43)	<0.01*(6.16)
NP	37 (44.0)	26 (26.5)	35 (49.3)	36 (47.6)	0.51 (0.81)	<0.01*(0.40)
Bolsa de Colostomia	10 (11.9)	4 (4.1)	4 (5.6)	3 (3.9)	0.18 (2.26)	0.96 (1.04)
IOT	13(15.5)	19(19.4)	2(2.8)	5(6.6)	0.02*(6.32)	0.02*(3.42)
Agentes antifúngicos						
Fluconazol	71 (83.5)	81 (82.7)	60 (84.5)	74 (93.7)	0.87 (0.93)	0.03*(0.32)
Tempo de uso (dias) ^a	12.9±9.3	19.3±21.9	11.5±12.8	11.7±9.9	0.76 (1.00)	<0.01*(0.95)
Anfotericina B	15 (17.6)	3 (3.1)	22 (31.0)	9 (11.4)	0.05 (0.48)	0.04*(0.25)
Tempo de uso (dias) ^a	5.0±9.0	1.9±6.8	2.4±7.2	0.3±1.8	0.06 (0.96)	0,07 (0.91)
Micafungina sódica	3 (3.5)	27 (27.6)	1 (1.4)	22 (27.8)	0.42 (2.56)	0.97 (0.99)
Tempo de uso (dias) ^a	0.2±1.4	4.2±7.8	0.4±2.5	3.7±8.0	0.61 (1.05)	0.67 (0.99)
Uso de Corticosteróides	55 (67.1)	71 (76.3)	35 (53.8)	35 (47.9)	0.10 (1.75)	<0.01*(3.50)

^amédia ± desvio padrão; OR: odds ratio; * p ≤ 0,05: estatisticamente significativo; HIV: vírus da imunodeficiência humana; VM: ventilação mecânica; TQT: traqueostomia; CVC: cateter venoso central; SNE/SNG: sonda naso/gastroenteral; NP: nutrição parenteral; IOT: intubação orotraqueal.

Adicionalmente, os seguintes fatores relacionaram-se ao menor risco de óbito (OR <1,00): estar internado no pronto-socorro ou na UTI pediátrica (Tabela 2), uso de nutrição parenteral, uso de fluconazol, uso de anfotericina B e o seu tempo de uso.

Tabela 2. Análise univariada da hospitalização de paciente com candidemia, comparada por período (P1: 2009-2012, P2: 2013-2016) em relação à mortalidade

Características	Alta (N: 152)		Óbito (N: 183)		Valor p (OR) P1	Valor p (OR) P2
	P1(71)	P2(81)	P1(85)	P2(98)		
	(%)	(%)	(%)	(%)		
Internação na UTI	44 (62.0)	55 (67.9)	46 (54.1)	73 (74.5)	0.32 (0.72)	0.33 (1.38)
UTIN	8 (9.4)	8 (9.9)	9 (12.7)	8 (8.2)	0.52 (0.72)	0.69 (0.81)
UTIP	4 (4.47)	3 (3.1)	10 (14.1)	7 (8.6)	0.05*(0.30)	0.12 (0.33)
UTIA	32 (37.6)	60 (60.2)	25 (35.2)	40 (49.4)	0.75 (1.11)	0.11 (1.62)
UTIC	1 (1.2)	1 (1.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0.90 (0.83)	1.00 (1.00)
Tempo de Internação na UTI (dias) ^a	19.7±28.3	20.3±22.2	19.1±32.2	20.6±28.5	0.90 (1.00)	0.94 (1.00)
Clínicas cirúrgicas	12(16.9)	19(23.5)	25(29.8)	35(36.1)	0.06(2.08)	0.07(1.84)
Clínica Médica	5(7.0)	11(13.6)	19(22.6)	15(15.5)	0.01*(3.86)	0.72(1.16)
Pronto Socorro	28(39.4)	22(27.2)	19(22.6)	10(10.3)	0.02*(0.45)	<0.01*(0.31)
Pediatria	9(12.7)	9(11.1)	4(4.8)	0(0.0)	0.09(0.34)	1.00(1.00)
Oncologia	3(4.2)	4(4.9)	1(1.2)	8(8.2)	0.27(0.27)	0.39(1.73)
Outras	3(4.2)	10(12.3)	7(8.3)	10(10.3)	0.31(2.06)	0.67(0.82)
Tempo de internação antes da positividade ^a (dias)	43.4±56.1	30.7±47.5	58.0±58.8	27.3±27.7	0.47 (2.43)	0.81 (0.80)
Tempo de internação total ^a	70.9±53.1	77.0±50.1	58.0±58.8	54.3±89.6	0.16 (1.00)	0.06 (0.99)

^amédia ± desvio padrão; OR: odds ratio; * p ≤0,05: estatisticamente significativo, UTI: Unidade de Terapia Intensiva; UTIN: Unidade de Terapia Intensiva Neonatal; UTIP: Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica; UTIA: Unidade de Terapia Intensiva Adulta; UTIC: Unidade de Terapia Intensiva Coronariana.

Na tabela 3, destacaram-se como fatores de risco independentes para a ocorrência de óbito nos dois períodos do estudo: idade acima de 51 anos (p= 0,01 e p= 0,01), hemodiálise (p= 0,01 e p= <0,01) e intubação orotraqueal (p= 0,01 e p= 0,03). Neoplasia (p= 0,02), uso de ventilação mecânica (p= 0,01) e uso de corticosteróides (p= 0,03) destacaram-se somente no período 2.

Tabela 3. Análise multivariada de pacientes com candidemia comparada por período (P1: 2009-2012, P2: 2013-2016), em relação à mortalidade em um hospital universitário

Características	OR	Valor p P1	OR	Valor p P2
Idade (anos)	1.02	<0.01	1.02	0.01
Comorbidades				
Neoplasia	-	-	3.18	0.02
Procedimentos invasivos				
Ventilação mecânica	-	-	2.92	0.01
Hemodiálise	5.44	<0.01	3.89	<0.01
Intubação orotraqueal	9.58	0.01	4.65	0.03
Uso de Corticosteróides	-	-	2.53	0.03

OR: odds ratio; $p \leq 0,05$: estatisticamente significativo.

O uso de terapia antimicrobiana prévia ao diagnóstico foi documentado em 97,6% dos pacientes. O tratamento antifúngico mais utilizado foi o fluconazol (P1: 84.0% e P2: 87.6%). Foi observado que alguns pacientes não receberam tratamento antifúngico para candidemia, no P1 9,6% (15/156 pacientes) e no P2 9,5% (17/179 pacientes), e em todos os casos os pacientes foram à óbito antes ou no mesmo dia em que o resultado da hemocultura foi liberado, porém não foi relatado que a causa da morte seria a candidemia.

No total, 352 isolados de *Candida* foram identificados, destes *Candida albicans* foi a principal espécie isolada de ICS nos dois períodos (43,1% e 42,7%) respectivamente P1 e P2. Em ambos os períodos, a segunda espécie mais prevalente foi *Candida tropicalis* (25,0% e 18,2%), seguidos de *Candida parapsilosis* (15,0% e 17,7%), *Candida glabrata* (6,9% e 9,9%), *Candida krusei* (3,8% e 4,2%), e outras espécies *Candida lusitaniae* (2), *Candida famata* (2), *Candida guilliermondii* (5), *Candida* spp. (14) e *Candida utilis* (1), totalizando 6,3% e 7,3% (Figura 1). Dezesete pacientes apresentaram infecção por mais de uma espécie de *Candida*. Nenhuma espécie foi estatisticamente significativa para o óbito.

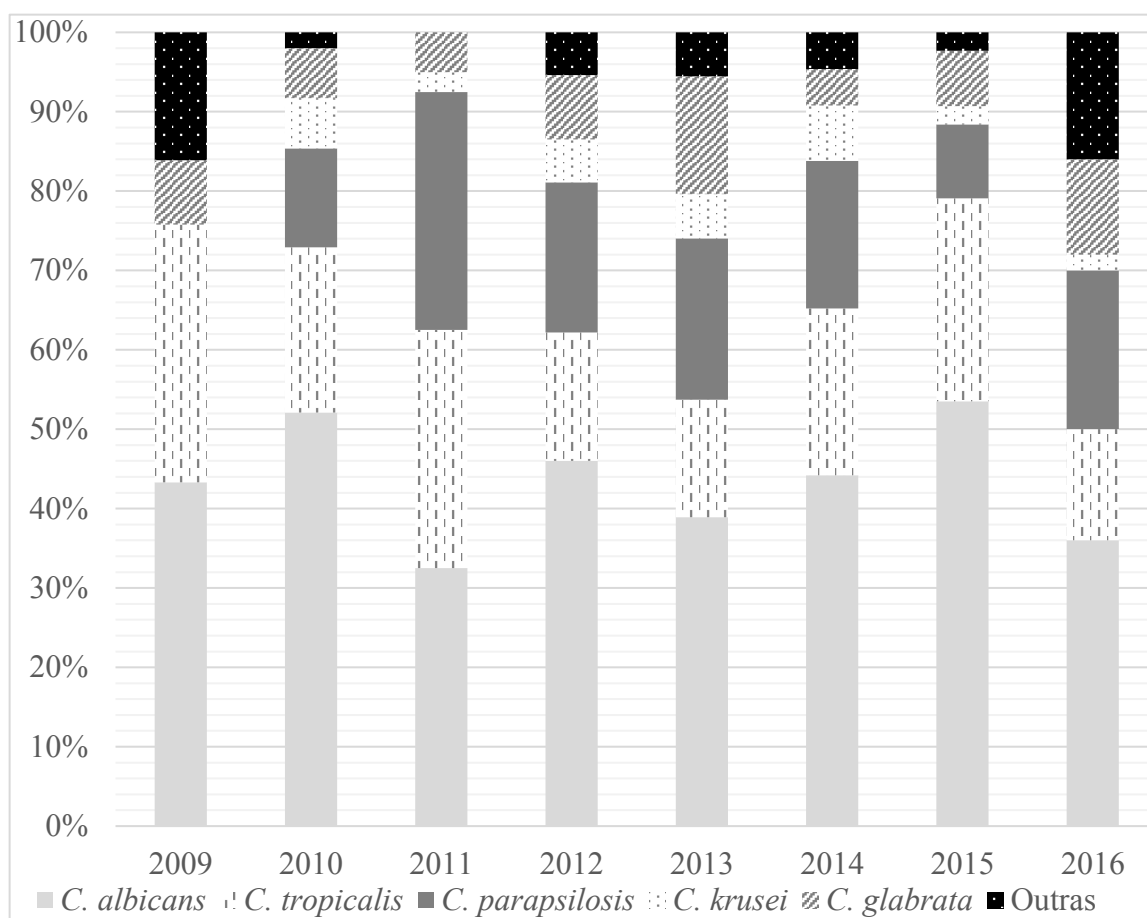


Figura 1. Distribuição dos 352 isolados de *Candida* spp. durante os oito anos do estudo

Discussão

O presente estudo descreveu sobre os fatores de risco associados ao óbito em pacientes com candidemia comparando dois períodos (P1: 2009-2012 e P2: 2013-2016). Detectou-se uma incidência de 1,85 infecções/1000 admissões no P1 e 2,41 infecções/1000 admissões no P2. O P2 representou o período de maior crise ocorrida no Hospital em 47 anos de existência. A instituição passou por corte de verbas pelo Governo Federal (de 26.775.083,79 bilhões de reais em 2013 para 13.924.537,00 bilhões de reais em 2015) [13]. Em 2013, foi o início da crise financeira com diminuição de recursos em 30%, 2014 – com os recursos reduzidos, houve falta de profissionais por conta do corte de verbas e não houve

renovação de contratos de funcionários, 2015- a crise financeira aumentou, com corte de 35% da verba, sendo fechados 105 leitos, 2016 – pior ano depois do início da crise financeira, com faltas de insumos, medicamentos e materiais de higiene e limpeza, com 195 leitos fechados [14].

No Brasil a incidência de candidemia varia de 0,91 a 2,49 casos/1.000 admissões [5,11,12], na Europa varia de 0,17 a 0,76 casos/1.000 admissões [15,16], nos Estados Unidos varia de 0,28 a 0,96 casos/1.000 admissões, a América Latina já apresentou incidência de 1,18 casos/1.000 admissões [17].

Nos dois períodos do estudo, pacientes internados na Clínica Médica, com neoplasia, idade acima de 51 anos, em hemodiálise, uso de ventilação mecânica, e uso de intubação orotraqueal apresentaram maior risco de óbito. Já foi descrito que pacientes de maior idade apresentam mais chances de desenvolver infecções hospitalares [18], devido a alterações fisiológicas do envelhecimento, declínio da resposta imunológica e a necessidade de realização de procedimentos invasivos [19]. E quando submetidos a procedimentos como ventilação mecânica, intubação orotraqueal e hemodiálise a microbiota é desequilibrada e barreiras protetoras são rompidas aumentando a chance de colonização e infecção nosocomial [20].

O setor Clínica Médica é uma enfermaria em que os pacientes apresentam condições clínicas de manejo difícil, como: pacientes pós cateterismo coronariano, ou com doenças crônicas agudizadas e/ou raras e todas essas condições deprimem o sistema imune e aumentam o tempo de hospitalização, que associados podem conferir maior risco ao paciente. Um estudo multicêntrico realizado na Itália, avaliou pacientes internados com candidemia na enfermaria médica dos hospitais e concluíram que os pacientes possuíam uma média de idade de 76 anos, com fatores de risco significativos como: terapia imunossupressora, antibioticoterapia prévia, Diabetes Mellitus, sepse grave ou choque séptico, e apresentaram uma taxa de mortalidade intra-hospitalar de 40,4% [21]. Outro estudo realizado em Israel, concluiu que os pacientes com candidemia internados em enfermarias clínicas possuem risco de morte e características únicas como:

terapia antimicrobiana prévia ao diagnóstico por inibidores β -lactâmico- β -lactamase, utilizaram menos ventilação mecânica e tiveram mais trombocitopenias, e altas taxas de mortalidade (62,7%) [16] .

Assim como em outros estudos, foram observados um aumento significativo de óbitos em pacientes com candidemia e neoplásico [9, 22-24]. Sabe-se que a neoplasia deprime o sistema imune, o que é agravado pelo tratamento agressivo às células do hospedeiro [3,4,11].

O uso de nutrição parenteral apresentou-se como fator que conferiu menor risco para o óbito neste estudo, demonstrando assim, que a assistência nutricional do paciente hospitalizado é um fator importante, podendo reduzir taxas de morbimortalidade causadas pela desnutrição e melhora no prognóstico do paciente [25].

O uso e o tempo de uso dos antifúngicos fluconazol e anfotericina B também foram fatores com menor risco para o óbito. Isto ressalta a eficácia da terapia adequada, instituída profilaticamente, pré-emptivamente ou logo que confirmado o diagnóstico [26], considerando que todos os pacientes com candidemia confirmada que não receberam drogas antifúngicas foram a óbito, e os que receberam a terapia em tempo não hábil ou houve demora no diagnóstico também foram a óbito.

Foi observado o setor Pronto Socorro como fator de menor risco para o óbito, porém, destaca-se que isto possivelmente se deve ao fato da característica da unidade ser um setor de emergência, onde o paciente rapidamente é transferido para outros setores especializados em seu estado clínico.

Adicionalmente, observou-se que os pacientes com candidemia internados na UTI Pediátrica também apresentaram menor risco de ir à óbito. O setor foi criado com o objetivo de prover o cuidado ideal às crianças criticamente enfermas, além disso a unidade é referência em toda região por seu rigor de controle na entrada de visitantes, os materiais utilizados no atendimento não são

compartilhados, a higienização das mãos e ambiente são prioridades no atendimento aos pacientes.

Em outros estudos [4,11,27,28], embora *C. albicans* permaneça a espécie mais frequentemente encontrada no laboratório clínico, houve um aumento na frequência de espécies de *Candida* não-*albicans*, como *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* e *C. glabrata*. Neste estudo, *C. glabrata* aumentou de um período para o outro, enquanto *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. parapsilosis* permaneceram constantes ao longo dos anos. Este aumento de *C. glabrata* já foi divulgado por outros estudos realizados em hospitais terciários do Brasil [11,28-30]. E pode ser devido a resistência intrínseca contra drogas antifúngicas (fluconazol), permitindo crescimento da *C. glabrata* em indivíduos imunocomprometidos [11,17,25,31,32].

A taxa de mortalidade bruta encontrada nos dois períodos foi de 54,6%, semelhante a alguns estudos no Brasil, China e Paquistão (50,3% - 58%) [12,21,23,33], e maior do que o observado em outros estudos no Brasil e China (28% - 38,1%) [34,35].

Conclui-se que os fatores de risco significantes para a mortalidade em pacientes com candidemia foram neoplasia, idade superior a 51 anos e procedimentos invasivos (ventilação mecânica, hemodiálise e intubação orotraqueal). As taxas de incidência de candidemia confirmam as encontradas em outros hospitais terciários no Brasil, sendo *Candida albicans* a mais frequente. Isto ressalta a importância dos cuidados com os procedimentos invasivos e ações para melhora da imunidade do paciente, o que contribuirá para uma redução das infecções por *Candida* spp., e consequentemente, na redução das taxas de mortalidade.

Reconhecimentos/Agradecimentos

Agradecimentos especiais ao Tomaz de Aquino Moreira e Lucivânia Duarte Silva Malvino do Setor de Micologia do Laboratório de Análises Clínicas do HC-UFU por informações relacionadas à triagem.

Financiamento

Nenhuma fonte externa de financiamento foi recebido para este estudo.

Declaração de interesse

Os autores informam que não há conflito de interesses e que somos responsáveis pelo conteúdo e redação do artigo.

Referências

1. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in us hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004; 39 (3): 309–317.
2. Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991–2000. *Clin Infect Dis*. 2004; 38 (3): 311–320.
3. Gaspar GG, Meneguetti MG, Auxiliadora-Martins M, Basile-Filho A, Martinez R. Evaluation of the predictive indices for candidemia in an adult intensive care unit. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015; 48 (1): 77–82.
4. Ding X, Yan D, Sun W, Zeng Z, Su R, Su J. Epidemiology and risk factors for nosocomial non-*Candida albicans* candidemia in adult patients at a tertiary care hospital in North China. *Med Mycol*. 2015; 53 (7): 684–690.
5. Wille MP, Guimarães T, Furtado GH, Colombo AL. Historical trends in the epidemiology of candidaemia: analysis of an 11-year period in a tertiary care hospital in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013; 108 (3): 288–292.
6. Gaona-Flores VA, Campos-Navarro LA, Cervantes-Tovar RM, Alcalá-Martínez E. The epidemiology of fungemia in an infectious diseases hospital in Mexico city: a 10-year retrospective review. *Med Mycol*. 2016; 54 (6): 600–604.

7. Ulu Kilic A, Alp E, Cevahir F, Ture Z, Yozgat N. Epidemiology and cost implications of candidemia, a 6-year analysis from a developing country. *Mycoses*. 2017; 60 (3): 198–203.
8. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nation-wide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol*. 2006; 44 (8): 2816–2823.
9. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis*. 2005; 41 (9): 1232–1239.
10. Giacobbe DR, Esteves P, Bruzzi P, et al. Initial serum (1,3)- β -D-glucan as a predictor of mortality in proven candidaemia: findings from a retrospective study in two teaching hospitals in Italy and Brazil. *Clin Microbiol Infect*. 2015; 21 (10): 954.e9–954.e17.
11. Colombo AL, Garnica M, Aranha Camargo LF, et al. *Candida glabrata*: an emerging pathogen in Brazilian tertiary care hospitals. *Med Mycol*. 2013; 51 (1): 38–44.
12. Canela HMS, Cardoso B, Vitali LH, Coelho HC, Martinez R, Ferreira MEDS. Prevalence, virulence factors and antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from bloodstream infections in a tertiary care hospital in Brazil. *Mycoses*. 2018; 61 (1): 11–21.
13. Federal University of Uberlandia. Report of the management of the Clinical Hospital of the Federal University of Uberlandia, Management 2013-2016. 2017: 1–62. [in Portuguese]
14. Minas Gerais on TV. MGTv 2nd edition of Uberlandia. <http://g1.globo.com/minas-gerais/triangulo-mineiro/mgtv-2edicao/videos/t/triangulo-mineiro/v/mgtv-2-edicao-de-uberlandia-programa-de-quinta-feira-21122017-na-integra/6373364/>. Accessed December 22, 2017. [in Portuguese]
15. Colombo AL, Guimaraes T, Silva LRBF, et al. Prospective observational study of candidemia in Sao Paulo, Brazil: incidence rate, epidemiology, and predictors of mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007; 28 (5): 570–575.
16. Eliakim-Raz N, Babaoff R, Yahav D, Yanai S, Shaked H, Bishara J. Epidemiology, microbiology, clinical characteristics, and outcomes of candidemia in internal medicine wards-a retrospective study. *Int J Infect Dis*. 2016; 52: 49–54.

17. Cortés JA, Reyes P, Gómez CH, et al. Clinical and epidemiological characteristics and risk factors for mortality in patients with candidemia in hospitals from Bogotá, Colombia. *Braz J Infect Dis*. 2014; 18 (6): 631–637.
18. Pittet D, Allegranzi B, Storr J, et al. Infection control as a major World Health Organization priority for developing countries. *J Hosp Infect*. 2008; 68 (4): 285–292.
19. Lenardt MH, Betiolli SE, Willig MH, Lourenço TM, Carneiro NHK, Melo NDK. Risk factors for mortality of elderly with surgical site infection. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2010; 13 (3): 383–393. [in Portuguese]
20. Loss SH, Oliveira RP, Maccari JG, Savi A, Boniatti MM, Hetzel MP. The reality of patients requiring prolonged mechanical ventilation: a multicenter study. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015; 27 (1): 26–35. [in Portuguese]
21. Falcone M, Tiseo G, Tascini C, et al. Assessment of risk factors for candidemia in non-neutropenic patients hospitalized in Internal Medicine wards: a multicenter study. *Eur J Intern Med*. 2017; 41: 33–38.
22. Tang HJ, Liu WL, Lin HL, Lai CC. Epidemiology and prognostic factors of candidemia in elderly patients. *Geriatr Gerontol Int*. 2015; 15 (6): 688–693
23. Dewan E, Biswas D, Kakati B, Verma SK, Kotwal A, Oberoi A. Epidemiological and mycological characteristics of candidemia in patients with hematological malignancies attending a tertiary-care center in India. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2015; 8 (3): 99–105.
24. Raza A, Zafar W, Mahboob A, Nizammudin S, Rashid N, Sultan F. Clinical features and outcomes of candidaemia in cancer patients: results from Pakistan. *J Pak Med Assoc*. 2016; 66 (5): 584–589.
25. Kurihayashi AY, Caruso L, Soriano FG. Parenteral nutritional therapy in UTI: application of quality indexes. *Mundo Saude*. 2009; 33 (4): 480–487. [in Portuguese]
26. Savastano C, de Oliveira Silva E, Gonçalves LL, Nery JM, Silva NC, Dias AL. *Candida glabrata* among *Candida* spp. from environmental health practitioners of a Brazilian hospital. *Braz J Microbiol*. 2016; 47 (2): 367–372.
27. Naicker SD, Govender N, Patel J, et al. Comparison of species-level identification and antifungal susceptibility results from diagnostic and reference laboratories for bloodstream *Candida* surveillance isolates, South Africa, 2009–2010. *Med Mycol*. 2016; 54: 816–824.

28. Colombo AL, Guimarães T, Sukienik T, et al. 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.* 2014; 40 (10): 1489–1498.
29. Moretti ML, Trabasso P, Lyra L, et al. Is the incidence of candidemia caused by *Candida glabrata* increasing in Brazil? Five-year surveillance of *Candida* bloodstream infection in a university reference hospital in southeast Brazil. *Med Mycol.* 2013, 51 (3): 225–230.
30. Pasqualotto AC, Zimerman RA, Alves SH, et al. Take control over your fluconazole prescriptions: the growing importance of *Candida glabrata* as an agent of candidemia in Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008, 29 (9): 898–899.
31. Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K, et al. Worrisome trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002-2010). *Intensive Care Med.* 2014; 40 (9): 1303–1312.
32. França JCB, Ribeiro CEL, 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 (1): 23–28. [in Portuguese]
33. Chang MR, Correia FP, Costa LC, Xavier PCN, Palhares DB, Taira DL. *Candida* bloodstream infection: data from a teaching hospital in Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev Inst Med Trop.* 2008; 50 (5): 265–268.
34. Motta FA, Dalla-Costab LM, Murob MD, et al. Risk factors for candidemia mortality in hospitalized children. *J Pediatr.* 2017; 93 (2): 165–171.
35. Liu WL, Lai CC, Li MC, et al. Clinical manifestations of candidemia caused by uncommon *Candida* species and antifungal susceptibility of the isolates in a regional hospital in Taiwan, 2007-2014. *J Microbiol Immunol Infect.* 2017; 17: 1–8.

REFERÊNCIAS

- ÁLVARES, C. A; SVIDZINSKI, T. I. E; CONSOLARO, M. E. L. Candidíase vulvovaginal: fatores predisponentes do hospedeiro e virulência das leveduras. **Bras Patol Med Lab**, v. 4, n. 5, p. 319-327, out 2007. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442007000500004>
- BEYDA, N. D. et al. Treatment of *Candida famata* bloodstream infections: case series and review of the literature. **J Antimicrob Chemother**, v. 68, p. 438–443, 2013. <https://doi.org/10.1093/jac/dks388>
- CANELA H. M. S. et al. Prevalence, virulence factors and antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from bloodstream infections in a tertiary care hospital in Brazil. **Mycoses**, v. 61, n. 1, p. 11–21, 2018. <https://doi.org/10.1111/myc.12695>
- CHOI, M. J. et al. Resistance mechanisms and clinical features of fluconazole-nonsusceptible *Candida tropicalis* isolates compared with fluconazole-less-susceptible isolates. **Antimicrob. Agents Chemother**, v. 60, n. 6, p. 3653–3661, 2016. <https://doi.org/10.1128/AAC.02652-15>
- COLOMBO, A. L. et al. Brazilian Network Candidemia Study. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nation-wide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. **J. Clin. Microbiol.**, Washington, v. 44, n. 8, p. 2816–2823, Aug 2006.
- COLOMBO, A. L. et al. Brazilian guidelines for the management of candidiasis – a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. **Braz J Infect Dis.**, v. 17, n. 3, p. 283–312, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2013.02.001>
- COLOMBO, A. L. et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven Medical Centers. **J Clin Microbiol.**, v. 44, n.8, p. 2816–2823, 2006. <https://doi.org/10.1128/JCM.00773-06>
- COLOMBO, A. L.; GUIMARÃES, T. Epidemiologia das infecções hematogênicas por *Candida* spp. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 36, n. 5, p. 599-607, Sep-Oct 2003.

COSTA, V. G. da et al. Nosocomial Bloodstream *Candida* Infections in a Tertiary- Care Hospital in South Brazil: A 4-Year Survey. **Mycopathologia**, v. 178, p. 243–250, 2014.

COSTA, V. G. da. **Epidemiologia das infecções hematogênicas por *Candida spp.* no hospital universitário da Universidade Estadual de Londrina e avaliação de antifúngicos e baicaléina na suscetibilidade fúngica**. Londrina, 2013, 85p.

FRANÇA, J. C. B; RIBEIRO, C E L; QUEIROZ-TELLES, F. de. Candidemia em um hospital terciário brasileiro: incidência, frequência das diferentes espécies, fatores de risco e suscetibilidade aos antifúngicos. **Rev da Soc Bras de Med Trop**, v. 41, n. 1, p. 23-28, jan-fev, 2008. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822008000100005>

GARCÍA-RUIZ, J. C.; AMUTIO, E.; PONTÓN, J. Infección fúngica invasora em pacientes inmunodeficientes. **Rev Iberoam Micol**, v. 21, p. 55-62, 2004.

GASPAR, G. G. et al. Evaluation of the predictive indices for candidemia in an adult intensive care unit. **Rev da Soc Bras de Med Trop**, v. 48, n.1, p. 77-82, Jan-Feb, 2015. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0292-2014>

GNIADEK, A. et al. Mycobiota of the air in hospital rooms and the fungal colonisation of tracheostomy tubes used by patients diagnosed with larynx cancer – preliminary research. **Annals of Parasitology**, v. 59, n. 2, p. 67–71, 2013.

GUINEA, J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 20, n. 6, p. 5-10, June 2014. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12539>

IZQUIERDO, G., SANTOLAYA, M. E. Invasive candidiasis in newborns: diagnosis, treatment and prophylaxis. **Rev Chilena Infectol**, Santiago, v. 31, n. 1, p. 73-83, Fev 2014. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182014000100011>

JUNG, S. I. Multicenter surveillance of species distribution and antifungal susceptibilities of *Candida* bloodstream isolates in South Korea. **Medical Mycology**, v. 48, 669–674, June 2010. <https://doi.org/10.3109/13693780903410386>

KARACAER, Z. et al. A surveillance of nosocomial candida infections: epidemiology and influences on mortality in intensive care units. **Pan African**

Medical Journal, v. 19, n. 398, p. 1-9, 2014.
<https://doi.org/10.11604/pamj.2014.19.398.4960>

KATHURIA, S. et al. Multidrug-Resistant *Candida auris* Misidentified as *Candida haemulonii*: Characterization by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry and DNA Sequencing and Its Antifungal Susceptibility Profile Variability by Vitek 2, CLSI Broth Microdilution, and Etest Method. **Journal of Clinical Microbiology**, v.53, n.6, p. 1823-1830, 2015. <https://doi.org/10.1128/JCM.00367-15>

KIM, M. N. et al. *Candida haemulonii* and Closely Related Species at 5 University Hospitals in Korea: Identification, Antifungal Susceptibility, and Clinical Features. **Clinical Infectious Diseases**, v. 48, p. e57–61, 2009.
<https://doi.org/10.1086/597108>

KIM, H. Y. et al. Three Cases of Candidiasis Misidentified as *Candida famata* by the Vitek 2 System. **Ann Lab Med**, v. 35, p. 175-177, 2015.
<https://doi.org/10.3343/alm.2015.35.1.175>

LEE, W. G. et al. First Three Reported Cases of Nosocomial Fungemia Caused by *Candida auris*. **Journal Of Clinical Microbiology**, v. 49, n.9, p. 3139–3142, 2011. <https://doi.org/10.1128/JCM.00319-11>

LOSS, S. H. et al. The reality of patients requiring prolonged mechanical ventilation: a multicenter study. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 27, n. 1, p. 26-35, 2015. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20150006>

LIN C. C. et al. Antimicrobial susceptibility and clinical outcomes of *Candida parapsilosis* bloodstream infections in a tertiary teaching hospital in northern Taiwan. **J Microbiol Immunol Infect**, v. 48, p. 552–558, 2015.
<https://doi.org/10.1016/j.jmii.2014.07.007>

MARRA, A. R. et al. Nosocomial Bloodstream Infections in Brazilian Hospitals: Analysis of 2,563 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study. **Journal of clinical microbiology**, p. 1866–1871, may 2011.
<https://doi.org/10.1128/JCM.00376-11>

MENEZES, R. de P. et al. Fequency of *candida* species in a tertiary care hospital in Triangulo Mineiro, Minas Gerais state, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop.** Sao Paulo, v. 57 n. 3, p:1-xxx, May-June, 2015.
<https://doi.org/10.1590/S0036-46652015000300001>

MONTEIRO, D. U. et al. Prevalência de *candida* e *criptococcococcus* em hemoculturas oriundas de pacientes do Hospital Universitário de Santa Maria, RS (HUSM) no ano de 2006. **Saúde**, v.37, n.2, p. 8188, 2011.

OLIVEIRA V. K. P. Fungemia caused by *Candida* species in a children's public hospital in the city of São Paulo, Brazil: study in the period 2007-2010. **Rev. Inst. Med. Trop**, v. 56, n.4, p.301-305, 2014. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652014000400006>

PAGANO, L. et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. **Haematologica/the hematology journal**, v. 91, n.8, p. 1068-1075, 2006. <https://doi.org/10.1093/jac/dku321>

PANIZ-MONDOLFI, A. E. et al. *Candida auris*—Associated Candidemia, South Africa. **Emerging Infectious Diseases**, v. 20, n. 7, p. 1250 – 1251, 2014.

RAMOS, L. S. et al. *Candida haemulonii* complex: species identification and antifungal susceptibility profiles of clinical isolates from Brazil. **J Antimicrob Chemother**, v.70, p. 111–115, 2015. <https://doi.org/10.1093/jac/dku321>

SENEVIRATNE, C. J. et al. Antifungal susceptibility in serum and virulence determinants of *Candida* bloodstream isolates from Hong Kong. **Front. Microbiol.**, v. 7, n. 216, 2016. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00216>

SINGH, A. et al. Application of Molecular Techniques to the Study of Hospital Infection. **Clinical microbiology reviews**, v. 19, n. 3, p. 512–530, July 2006. <https://doi.org/10.1128/CMR.00025-05>

SILVA, S. et al. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. **FEMS Microbiol Rev**, v. 36, p. 288–30, 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2011.00278.x>

TAIRA, C. L.; OKAY, T. S.; DELGADO, A. F.; CECCON, M. E.; DE ALMEIDA M. T.; DEL NEGRO, G. M. A multiplex nested PCR for the detection and identification of *Candida* species in blood samples of critically ill paediatric patients. **BMC Infect Dis**, v. 14, n. 104, p. 1-7, 2014. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-406>

WILLE, M. P. et al. Historical trends in the epidemiology of candidaemia: analysis of an 11-year period in a tertiary care hospital in Brazil. **Mem Inst**

Oswaldo Cruz, v. 108, n. 3, p. 288-292, 2013. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762013000300005>

WU, Y. M. et al. Risk factors and outcomes of candidemia caused by *Candida parapsilosis* complex in a medical center in northern Taiwan. **Diagn Microbiol Infect Dis.**, v. 90, n.1, p. 44–49, 2018.
<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2017.10.002>

YAPAR, N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 10, p. 95-110, 2014.
<https://doi.org/10.2147/TCRM.S40160>

APÊNDICE I – Ficha de Análise de Dados

Número Prontuário: _____	Data da abertura: ____/____/____
Idade: _____	
Sexo: () F () M	
Diagnóstico de Internação: _____	
Unidade (s) de internação: _____	
Houve internação na UTI:	
Sim () Início: _____ Fim: _____ Qual UTI: _____	
Não ()	
Paciente passou por transplante:	
Sim () Não () Qual _____	
Queixa principal: _____	
Co-morbidades:	
HIV () Diabetes () Hipertensão () Neoplasia () Outras _____	
Dados vitais alterados:	
Temperatura _____	
Pulso _____	
Pressão _____	
Precisou de:	
() Hemodiálise	
() Terapia Imunossupressora	
() Quimioterapia	
() Radioterapia	
() Ventilação Mecânica	
() Nutrição Parenteral	
() Sonda, tipo : _____	
() Cateter , tipo: _____	
Data: _____	
Exames de Hemocultura e cultura:	
Data: _____	
Resultado: _____	
Espécie: _____	

Anotação de queixas: _____

Uso de Antifúngicos

Qual (is):

O Tempo de uso:

Uso de Antibióticos

Qual (is):

O Tempo de uso:

Uso de Corticoídes

Qual (is):

Desfecho:

() Alta: _____ Data: _____

() Óbito: _____ Data: _____

Tempo de Internação: _____