



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

RENATA BALTAR DA SILVA

**CANDIDEMIA EM UM HOSPITAL PÚBLICO DO NORDESTE DO BRASIL:
CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS E FATORES DE RISCO EM
PACIENTES CRÍTICOS**

RECIFE

2017

Renata Baltar da Silva

**Candidemia em um Hospital Público do Nordeste do Brasil: características
epidemiológicas e fatores de risco em pacientes críticos**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Patologia do Centro de
Ciências da Saúde da Universidade Federal
de Pernambuco, para obtenção do título de
Mestre em Patologia.

Orientador: Prof. Dr. Reginaldo Gonçalves de Lima Neto

Coorientador (a): Prof^a. Dr^a. Sylvia Lemos Hinrichsen

RECIFE

2017

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

S586c Silva, Renata Baltar da.
Candidemia em um hospital público do Nordeste do Brasil: características epidemiológicas e fatores de risco em pacientes críticos / Renata Baltar da Silva. – 2017.
66 f.: il.; tab.; 30 cm.

Orientador: Reginaldo Gonçalves de Lima Neto.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Patologia. Recife, 2017.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Candidemia. 2. Fatores de risco. 3. Terapia intensiva. 4. Características epidemiológicas. 5. Pacientes críticos. I. Lima Neto, Reginaldo Gonçalves de (Orientador). II. Título.

616.07 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2017-190)

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA****Centro de Ciências da Saúde - UFPE**

Av. Prof. Moraes Rego 1235 - Cidade Universitária - CEP: 50670-901 - Recife - PE

Prédio da Pós-graduação do Centro de Ciências da Saúde (CCS) - térreo

Fone/Fax: (81) 2126.8529

<http://www.ppgpatologiaufpe.com>**DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRA EM
PATOLOGIA.****AUTORA: Renata Baltar da Silva****ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: Patologia****NOME DA DISSERTAÇÃO: "Candidemia em um Hospital Público do Nordeste do
Brasil: Características Epidemiológicas e Fatores de Risco em Pacientes
Críticos."****ORIENTADOR: Prof. Dr. Reginaldo Gonçalves de Lima Neto****DATA DA DEFESA E APROVAÇÃO: 28 de Junho de 2017****BANCA EXAMINADORA:**

Profa. Dra. Rejane Pereira de Neves

Profa. Dra. Cláudia Fernanda de Lacerda Vidal

Profa. Dra. Ana Maria Rabelo de Carvalho

*“Aos meus pais, meus heróis, que são
responsáveis pelo que hoje eu sou e
aos meus amigos que são a família que
escolhi pelo apoio incondicional.”*

AGRADECIMENTOS

Ao senhor DEUS, pela saúde e força para superar todas as dificuldades encontradas e por me permitir acordar todos os dias e ir à luta sem jamais deixar de sonhar.

Agradeço e dedico especialmente a minha família, pais, irmão e sobrinho, por sempre torcer e acreditar em mim, pela compreensão, principalmente, nos momentos que fui ausente. Vocês são os meus alicerces.

Ao meu orientador, Prof. Reginaldo Lima-Neto, por ter sido paciente em minha jornada e compreensivo com minha rotina corrida e nem sempre disponível. Obrigada pela confiança.

À minha co-orientadora, Prof^a Sylvia Lemos Hinrichsen, pela disponibilidade e considerações valiosas.

Aos amigos do trabalho, pela confiança na minha vitória e por me ajudarem todas as vezes que necessitei de trocas de plantão para cumprir com meus compromissos acadêmicos.

Às minhas queridas amigas para todas as horas, Manoela Valença e Giselle Machado, pelo incentivo para iniciar essa jornada e pelo apoio incondicional. Sei que vocês são minha maior torcida.

Aos amigos de turma de mestrado (Patologia-UFPE 2015.2) pelos bons momentos compartilhados e pelas trocas ao longo de nossa convivência.

Ao colega Ewerton Pereira de Oliveira, pela colaboração irrestrita com as análises estatísticas do nosso trabalho.

A banca examinadora por aceitar o convite e pela contribuição em minha formação e ao corpo docente do mestrado e a todos que direta ou indiretamente contribuíram para meu crescimento profissional nesta jornada.

No final desse ciclo, estou certa da sorte que tive em ter conhecido e convivido com pessoas tão especiais.

“O bem que praticas em qualquer lugar será teu advogado em toda parte.”

[Emmanuel](#)

RESUMO

Candidemias são infecções fúngicas caracterizadas pela presença de espécies de *Candida* na corrente sanguínea de pacientes. Cerca de 38% das infecções fúngicas são diagnosticadas durante a permanência de pacientes em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs). O objetivo deste trabalho foi descrever as características epidemiológicas das candidemias e determinar os principais fatores de risco da doença em pacientes críticos. Este estudo prospectivo, transversal e observacional foi desenvolvido de janeiro de 2015 a julho de 2016, através da análise descritiva dos resultados de hemoculturas e da revisão dos prontuários médicos de pacientes internados na UTI de um Hospital Público Terciário do Nordeste do Brasil. Foram incluídos no estudo aqueles pacientes com sinais e sintomas de sepse, que tiveram um resultado confirmado de candidemia em hemocultura. Ocorreram 1.573 admissões no período estudado e 4.129 hemoculturas foram realizadas. A incidência de candidemia foi de 42,59 casos para cada 1000 admissões na UTI. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (53,3%), com idade superior a 65 anos e permaneceram internados por período prolongado superior a 7 dias (86,6%). A infecção por *Candida* não-*albicans* foi predominante em 60% das hemoculturas. A mortalidade encontrada foi de 80% dos pacientes com candidemia. Antibioticoterapia de largo espectro foi prescrita em 98,4% dos pacientes. Entre os diagnósticos observados, sepse (73,3%), doença respiratória (60%) e doença do trato urinário (56,6%) foram os mais frequentes tanto em homens, quanto em mulheres, além de presença de tumores sólidos (15%) e doenças do trato gastrointestinal (23,3%). Procedimentos cirúrgicos foram realizados em 43% dos pacientes. Destes, 23,3% foram submetidos a cirurgias abdominais e tiveram mortalidade de 92,8%. Outros fatores de risco foram acesso venoso central (93,3%), ventilação mecânica (81,6%), sonda nasoenteral (83,3%), sonda nasogástrica (25%), sonda vesical de demora (88,3%), diabetes mellitus (38,3%), hemotransusão (55%) e traqueostomia (36,6%). Os resultados sugerem que existe uma correlação positiva entre a presença de sonda vesical e o desfecho clínico de óbito ($r = 0.07412$, $p = 0.0353$). Observa-se a necessidade de uma adequada interação entre as equipes multidisciplinares assistenciais de cuidados intensivos, para um controle de infecções e diagnóstico laboratorial, que deve ser associado a suspeita de um diagnóstico clínico e a determinação de fatores de risco, de colonização por *Candida* spp. e da gravidade do quadro clínico para um desfecho mais favorável.

PALAVRAS CHAVES: Candidemia. Pacientes críticos. Fatores de risco. Terapia intensiva. Características epidemiológicas.

ABSTRACT

Candidemias are fungal infections characterized by the presence of *Candida* species in the bloodstream of patients. About 38% of fungal infections are diagnosed during the stay of patients in Intensive Care Units (ICUs). This prospective, transversal and observational study was carried out from January 2015 to July 2016, involving the descriptive analysis of the results of blood cultures and through the review of medical records of critically ill patients admitted to the ICU of a Tertiary Public Hospital in the Northeast. The objective of this work was to describe the epidemiological characteristics of candidemia and determine the main risk factors of the disease in critically ill patients. The study included those patients with signs and symptoms of sepsis, who had a confirmed result of candidemia in blood culture. There were 1,573 admissions during the study period and 4,129 blood cultures were performed. The incidence of candidemia was 42.59 cases per 1000 admissions in the ICU. The patients were male (53.3%), older than 65 years and were hospitalized for an extended period (86.6%). *Candida non-albicans* infection was predominant in 60% of blood cultures. Mortality was 80% of patients with candidemia. Broad spectrum antibiotic therapy was prescribed in 98.4% of patients. Among the diagnoses observed, sepsis (73.3%), respiratory disease (60%) and urinary tract disease (56.6%) were the most frequent in both men and women, besides the presence of solid tumors (15 %). Diseases of the gastrointestinal tract (23.3%). Surgical procedures were performed in 43% of the patients. Of these, 23.3% were submitted to abdominal surgeries and had a mortality rate of 92.8%. Other risk factors were central venous access (93.3%), mechanical ventilation (81.6%), nasoenteral catheter (83.3%), nasogastric tube (25%), vesical catheter delay (88.3%), , Diabetes mellitus (38.3%), hemotransfusion (55%) and tracheostomy (36.6%). The results suggest that there is a positive correlation between the presence of bladder catheter and the clinical outcome of death ($r = 0.07412$, $p = 0.0353$). It is observed the need for an adequate interaction between multidisciplinary care intensive care teams for infection control and laboratory diagnosis, which should be associated with suspicion of a clinical diagnosis and the determination of risk factors for colonization by *Candida spp.* and the severity of the clinical picture for a more favorable outcome..

KEY WORDS: Candidemia. Critical patients. Risk factors. Intensive therapy. Epidemiologic characteristics.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Ficha de coleta de dados.....27

Figura 2 Tabela para calculo do Score de Sevilla.....28

Artido de Revisão

Figura 1 Fluxograma da seleção dos artigos para inclusão na revisão sistemática.....32

Artigo original

Figura 1 Diagnóstico clínico segundo o sexo dos pacientes internados em UTI. Janeiro 2015 – Julho 2016. Recife.47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Agente antifúngicos comumente utilizados contra *Candida* spp.....23

Artigo de Revisão

Tabela 1 Características dos estudos com associação entre candidemia e fatores de risco em adultos na América Latina.34

Tabela 2 Fatores de risco associados à candidemia e principais conclusões dos estudos incluídos.35

Artigo Original

Tabela 1 Características clínico-epidemiológicas de pacientes internados em UTI com candidemia diagnosticada por hemocultura. Janeiro 2015 – Julho 2016. Recife.....46

Tabela 2 Principais diagnósticos clínicos. Janeiro 2015 – Julho 2-16. Recife.....48

Tabela 3 Fatores de risco e número de óbitos em pacientes internados na UTI com candidemia diagnosticada por hemocultura. Janeiro 2015 – Julho 2016. Recife.....49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

UTI Unidade de Terapia Intensiva

APACHE *Acute Physiology na Chronic Heath*

PNA-FISH Hibridização *in situ* de Fluorescência de ácido nucléico peptídico

MALDI-TOF MS *Matrix Assisted Laser Desorption/ Ionisation – Time of Flight Mass Spectrometry*

PCR Reação em Cadeia de Polimerase

DNA Ácido desoxirribonucleico

FDA *Food and Drug Administration*

SNC Sistema Nervoso Central

UFPE Universidade Federal de Pernambuco

CAAE Certificado de Apresentação para Apreciação Ética

CEP Comitê de Ética em Pesquisas

CNS Conselho Nacional de Saúde

BVS Biblioteca Virtual em Saúde

SciELO *Scientific Electronic Library Online*

PubMed *US National Library of Medicine National Institutes of Health*

MeSH *Medical Subject Headings*

SIDA Síndrome da Imunodeficiência Adquirida]

SOFA *Sequential Organ Failure Assessment Score*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	14
2.1 <i>Candida</i> spp.	14
2.2 Candidemia	15
2.3 Classificação.....	16
2.4 Manifestações clínicas	16
2.5 Fatores de risco	17
2.6 Fisiopatogenia	18
2.7 Virulência	18
2.8 Diagnóstico	21
2.9 Tratamento	23
3 OBJETIVOS	24
3.1 Objetivo geral	24
3.2 Objetivos específicos	25
4 METODOLOGIA	25
4.1 Tipo de estudo	25
4.2 Local de estudo e população alvo	25
4.3 Coleta de dados	26
4.4 Análise estatística	29
4.5 Aspectos éticos da pesquisa	29
5 RESULTADOS	30
5.1 ARTIGO 1 - Fatores de risco associados ao desenvolvimento de candidemia: uma revisão sistemática.	30

5.2 ARTIGO 2 - Candidemia em um hospital público do nordeste do Brasil: características epidemiológicas e fatores de risco em pacientes críticos.	40
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	54
REFERÊNCIAS	55
APÊNDICE A – CARTA DE APRESENTAÇÃO	60
ANEXO A – FICHA DE COLETA DE DADOS.....	61
ANEXO B – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISAS.....	62
ANEXO C – CARTA DE ANUÊNCIA	66

1 INTRODUÇÃO

Candidemia é definida como uma doença clínica caracterizada pela presença de *Candida* spp. na corrente sanguínea de pacientes. Um aumento progressivo nas candidemias tem sido evidenciado nos últimos anos e está associado ao aumento do tempo de internação, dos custos hospitalares e da morbimortalidade de pacientes criticamente enfermos. O grande número de pacientes imunocomprometidos, o maior número de técnicas invasivas disponíveis e a melhoria das técnicas de diagnóstico laboratorial contribuem para o aumento das taxas de fungemias das últimas décadas (Ferrada et al., 2013; Wille et al., 2013).

A candidemia é um grave problema de saúde pública especialmente nas regiões subdesenvolvidas. Espécies de *Candida* são responsáveis por até 80% das infecções fúngicas hospitalares, sendo o quarto patógeno hospitalar mais isolado que conduz a sepse nosocomial. A mortalidade atribuída direta ou indiretamente à candidemia é de 54% a 72%. A gravidade da doença e suas complicações clínicas justificam a elevada morbimortalidade (Bassetti et al., 2014; Colombo et al., 2014).

Existem cerca de 200 espécies distintas de *Candida*, porém mais de 90% das candidemias são atribuídas as cinco espécies mais comuns: *C. albicans* e as espécies de *C. não-albicans* que são *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* e *C. krusei*. *Candida albicans* é o principal agente patogênico responsável por 50% das infecções de corrente sanguínea por *Candida* nos EUA, Canadá e Europa. Na América Latina, assim como no Brasil, estudos demonstram que *C. albicans* é a principal espécie causadora de candidemias e, entre as espécies de *Candida não-albicans*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* são os mais frequentes patógenos (Duran et al., 2005; Mullen et al., 2003; Ellis et al., 2003; Marchetti et al., 2004).

Altas taxas de infecções fúngicas são frequentes especialmente em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), visto que pacientes de alto risco necessitam de maior suporte de vida e de procedimentos invasivos frequentes, o que os tornam mais susceptíveis a uma invasão microbiana (Colombo et al., 2003; Nucci et al., 2002; Viudes et al., 2002; Antunes et al., 2004; Aquino et al., 2005). Estudos demonstram que cerca de 38% dos pacientes são diagnosticados durante a estadia na UTI (Nucci et al., 2013; Hinrichsen et al., 2008).

Pacientes imunocomprometidos como os neutropênicos, transplantados, diabéticos, aidéticos, entre outros, são reconhecidos como de alto risco para infecções oportunistas como as causadas por *Candida* spp. (Giolo & Svidzinski, 2010).

Os principais fatores de associados à candidemia são o uso de antibióticos de largo espectro, tempo prolongado de internação hospitalar, neutropenia, nutrição parental total, sonda vesical de demora, ventilação mecânica, cateter venoso central e colonização de vários sítios anatômicos por leveduras (França et al., 2008; Zeichner et al., 2006). Além desses fatores, também se destacam idade extrema, imunossupressão, insuficiência renal, diabetes melitus, quimioterapia, radioterapia, lesão de mucosas, hemodiálise, cirurgia prévia e corticoterapia (Pappas et al., 2003).

A epidemiologia da candidemia tem sido extensivamente descrita no Hemisfério Norte, entretanto na América Latina e Brasil existem poucos relatos (Colombo et al., 2014; Nucci et al., 2013). Entretanto, estudos sobre as características epidemiológicas dessa infecção são escassos na Região Nordeste onde existem apenas três trabalhos publicados (Medrano et al., 2006; Hinrichsen et al., 2008, 2009). Nenhum desses trabalhos destina-se ao estudo epidemiológico específico do doente crítico. Estima-se que o custo de cada internação hospitalar por um episódio de candidemia seja de aproximadamente US\$ 40.000 (Basseti et al., 2013).

Diante da relevância da doença e da morbimortalidade atribuída a ela, faz-se necessário conhecermos os principais grupos de risco para desenvolvimento de candidemia a fim de orientar as medidas preventivas e terapêuticas adequadas. Portanto, o objetivo desse estudo foi descrever as características epidemiológicas das candidemias e determinar os principais fatores de risco em pacientes críticos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Espécies de *Candida*

As leveduras do gênero *Candida* podem ser encontradas em variados ecossistemas, como solo, alimentos, água e fazendo parte da microbiota de homens e animais. Devido a sua

capacidade adaptativa, podem se desenvolver na presença de oxigênio ou em anaerobiose e se reproduzem, predominantemente, de maneira assexuada, podendo também se multiplicar sexuadamente (Giolo & Svidzinski, 2010).

Taxonomicamente são classificadas no reino Fungi, Filo Ascomycota, Classe Saccharomycetes, Ordem Saccharomycetales e Família Saccharomycetaceae. A *Candida albicans* é a principal levedura patogênica oportunista, visto que é a mais frequentemente isolada em humanos, entretanto, as infecções por espécies de *Candida* não-*albicans* têm apresentado aumento significativo (Sidrim & Rocha, 2004).

Candida spp. são leveduras comensais que habitam o trato gastrointestinal, microbiota da vagina, uretra e pulmões. São consideradas oportunistas pois em caso de desequilíbrio de sua relação com o hospedeiro, podem se tornar patogênicas (Alonso-Valle et al., 2003).

2.2 CANDIDEMIA

O termo candidemia descreve a presença de espécies de *Candida* no sangue. A candidemia é um grave problema de saúde pública, principalmente nas regiões subdesenvolvidas. Estima-se que o tratamento adequado pode aumentar o custo hospitalar total em cerca de US \$ 29.000 e o tempo de permanência de 3 a 13 dias. A gravidade da doença, o longo internamento hospitalar e suas complicações clínicas contribuem para altas taxas de morbimortalidade e aumento dos custos socioeconômicos (Morgan et al., 2005; Guinea, 2014).

O aumento das infecções sistêmicas por leveduras, observado especialmente nas últimas duas décadas, tem sido atribuído ao grande número de pacientes imunocomprometidos existentes, visto que estes são considerados de risco para esta infecção. Adicionalmente, os avanços na assistência médica e nas técnicas de diagnóstico laboratorial possibilitam o maior número de diagnóstico de pacientes acometidos contribuindo para a elevada incidência atual (Kauffman, 2017).

Leveduras pertencentes ao gênero *Candida* são consideradas importantes agentes de septicemia. As espécies mais isoladas em humanos são *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. glabrata* (Chang et al., 2008). Colombo e colaboradores (2007), em estudo

analisando o resultado de 45.468 hemoculturas realizadas em hospitais terciários da cidade de São Paulo, constataram o isolamento de *Candida* spp. em 4% dos casos. Ressalta-se ainda o incremento das infecções causadas por espécies *C. não-albicans* observado nas últimas décadas, que pode ser atribuído ao uso profilático de antifúngicos, especialmente o fluconazol, por pacientes predispostos a desenvolver candidemia (Hinrichsen et al., 2009; Talarmin et al., 2009).

2.3 CLASSIFICAÇÃO

As infecções invasivas por *Candida* podem ser divididas em três subgrupos: candidemia sem envolvimento profundo ou visceral, candidemia com infecção profunda por *Candida* e candidíase profunda (visceral) sem candidemia (Clancy & Nguyen, 2013). Leroy et al. (2009), em estudo prospectivo e multicêntrico, onde foram avaliados 217 pacientes adultos internados em UTI com infecção invasiva por *Candida* comprovada e que receberam terapêutica antifúngica, observaram que cada subgrupo foi responsável por aproximadamente um terço dos casos.

2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da candidemia podem variar desde uma febre mínima a febre alta não responsiva aos antimicrobianos de amplo espectro e, em cerca de 10 a 30% dos casos, pode evoluir para sepse e choque séptico grave que é indistinguível de uma infecção bacteriana grave (Lima-Neto et al., 2014).

Os sinais clínicos ao exame físico incluem lesões oculares características (coriorretinite com ou sem vitrite), lesões cutâneas e, menos comumente, abscessos musculares. Uma taxa variável de 2 a 26% dos pacientes com candidemia apresentam lesões oculares. As lesões cutâneas tendem a aparecer repentinamente como aglomerados de pústulas indolores numa base eritematosa, em qualquer área do corpo. O reconhecimento dessas lesões e subsequente biópsia punch pode auxiliar o diagnóstico em pacientes com

hemocultura negativa. Os pacientes raramente podem apresentar microabscessos de *Candida* em um grupamento muscular que é acompanhado de sinais flogísticos na região. Adicionalmente aos sinais periféricos típicos, pode haver sinais de insuficiência de múltiplos órgãos pela disseminação hematogênica da *Candida* (Kauffman, 2017).

Nos casos de sepse grave e choque séptico, os pacientes podem apresentar hipotensão severa, taquicardia e taquipnéia, e necessitar de maior suporte de vida, como uso de assistência ventilatória mecânica e drogas vasoativas (Lima-Neto et al., 2014).

2.5 FATORES DE RISCO

De acordo com Rossi (2011), um desequilíbrio da relação comensal entre a levedura e o hospedeiro pode ser promovido por quebra das barreiras anatômicas causadas por presença de cateteres invasivos, sondas, próteses, válvulas, cirurgias, lesões de pele, ou quando os mecanismos de defesa do organismo estão comprometidos seja pela idade extrema, enfermidades ou imunossupressão. Assim, esta relação deixa de ser harmônica e torna-se parasitária, promovendo doença de diferentes gravidades.

Os principais fatores de risco relatados são o uso de antibióticos de largo espectro, tempo prolongado de internação hospitalar, neutropenia, nutrição parenteral, uso de sonda vesical de demora, ventilação mecânica, cateter venoso central e colonização de vários sítios anatômicos por leveduras (França et al., 2008). Destaca-se também os extremos de idade, presença de trauma ou queimaduras, elevadas pontuações da escala Acute Physiology and Chronic Health – APACHE, insuficiência renal aguda, principalmente com necessidade de hemodiálise, cirurgia prévia, especialmente as abdominais, perfurações de trato gastrointestinal e vazamentos de anastomose (Kullberg et al., 2015; Playford et al., 2010).

As condições clínicas dos doentes impactam na predisposição de serem infectados por diferentes espécies. A presença de cateter venoso central e nutrição parenteral está relacionada a fungemias por *C. parapsilosis*, enquanto presença de câncer e neutropenia foi associada a *C. tropicalis* (Basseti et al., 2009). A exposição prévia a antifúngicos predispõe a candidemia. Exposição prévia a fluconazol está associada à infecção por *C. krusei* e *C. glabrata*, e a caspofungina a infecção por *C. parapsilosis* (Marcos-Zambrano et al., 2014).

2.6 FISIOPATOGENIA

A cepa infectante é frequentemente parte da microbiota endógena do hospedeiro, sendo assim, a via endógena é o principal mecanismo de transmissão de candidemia e ocorre sob condições de debilidade do hospedeiro, quando a *Candida* se comporta como patógeno oportunista. A contaminação por via exógena pode ocorrer através da aquisição nosocomial de espécies de *Candida* por meio das mãos dos profissionais de saúde, através de dispositivos médicos invasivos ou soluções contaminadas (Pfaller & Diekema, 2007).

As principais formas através das quais a *Candida* obtém acesso à corrente sanguínea são através da barreira mucosa da via gastrointestinal, através de um cateter intravascular ou a partir de um foco localizado de infecção. A penetração pelo trato gastrointestinal é provavelmente o mecanismo mais comum tanto em pacientes neutropênicos como em pacientes em UTI. Diversos fatores que alteram a mucosa intestinal como o uso de agentes quimioterápicos, por exemplo, permitem o crescimento excessivo de leveduras e a translocação subsequente do intestino para corrente sanguínea (Velasco & Bigni, 2008).

A presença de cateteres intravasculares, especialmente o cateter venoso central, continua a ser uma importante fonte de candidemia e ocorre através da colonização tanto do local de inserção como do lúmen do cateter (Pfaller, 2007; Playford, 2008). A nutrição parenteral também é uma importante via de contaminação, porém de mecanismo pouco compreendido. Estudos sugerem que a emulsão lipídica presente em soluções de nutrição parenteral aumenta a produção de biofilme em cateteres de silicone-elastômero e proporciona o crescimento de *Candida*. A infecção sanguínea a partir de um foco localizado é relativamente incomum, mas tem sido descrita como ascendente de uma infecção trato urinário por *Candida*. A colonização com espécies de *Candida* é quase sempre um pré-requisito necessário para candidemia. No entanto, a presença dos demais fatores de risco descritos é necessária para que se desenvolva a candidemia (Kauffman, 2017).

2.7 VIRULÊNCIA

Os microrganismos participam ativamente do processo fisiopatogênico da doença, utilizando-se de mecanismos de agressão denominados fatores de virulência. A ação sinérgica entre esses mecanismos e a debilidade na resposta do hospedeiro possibilita a infecção por *Candida* (Tamura et al., 2007). Os principais fatores de virulência das leveduras são:

a) Fosfolipases e Proteinases

As enzimas extracelulares fosfolipases e proteinases são produzidas por leveduras de *Candida*. Elas são capazes de destruir as membranas celulares do hospedeiro, favorecendo a invasão tecidual. Estudos demonstram a relação entre o aumento da síntese e da atividade destas enzimas e o elevado potencial patogênico das leveduras, levando a quadros mais graves de candidemia (Mohan & Ballal, 2008).

b) Capacidade de adesão

A capacidade dos microrganismos de aderirem a células, tecidos ou outro tipo de superfície, é um pré-requisito para a colonização de um determinado sítio. A adesão tem papel fundamental no estabelecimento e desencadeamento do processo infeccioso e ocorre através do contato inicial entre a parede celular da levedura e a superfície da célula do hospedeiro ou de materiais médico-hospitalares. Fatores biológicos e não biológicos influenciam este processo. Entre os principais fatores não biológicos existem as interações químicas que ocorrem entre as macromoléculas, como as forças de Van der Waals, interações hidrofóbicas, eletrostáticas e pontes de hidrogênio. Entre os fatores biológicos, a adesão é mediada, principalmente, por meio de proteínas chamadas de adesinas que aumentam a capacidade do fungo em aderir a superfícies inanimadas ou células/tecidos animais (Nobile et al., 2008).

c) Biofilmes

O biofilme é constituído por um conjunto de microrganismos distintos que se agrupam em comunidades multicelulares sobre os tecidos, próteses, cateteres, sondas e outras superfícies (Soll, 2008). Após a aproximação da levedura com o substrato, diversas reações físico-químicas tornam possível a adesão inicial do microrganismo à superfície. Em seguida, o biofilme entra em processo de maturação e as múltiplas colônias são envolvidas por uma matriz extracelular através da qual ocorre a passagem de água e nutrientes. Estruturados em comunidade, os microrganismos apresentam maior proteção contra as defesas do hospedeiro e a ação de antimicrobianos, o que favorece o processo patogênico (Ramage et al, 2001).

d) Polimorfismo celular

É a capacidade da levedura de alterar sua morfologia dependendo das condições ambientais, como temperatura e pH e pode ser considerado um dos mais importantes mecanismos patogênicos da *Candida*. Assim, a *C. albicans* pode apresentar-se como blastoconídio, morfologia arredondada, ou formando pseudo-hifas ou hifas. As hifas têm sido relacionadas como a forma mais virulenta de *C. albicans* visto que sua morfologia apresenta maior superfície de contato, aumentando a capacidade de aderência ao hospedeiro e facilitando a invasão tecidual (Calderoni & Fonzi, 2001).

e) Hemolisinas

O ferro inorgânico é indispensável para o desenvolvimento dos microrganismos, inclusive das leveduras, assim a obtenção de ferro é essencial para o estabelecimento do processo infeccioso. Em humanos, o ferro pode ser armazenado intracelularmente como ferritina, ligado ao grupamento heme, ou extracelularmente ligado a proteínas de transporte de ferro. As hemolisinas são responsáveis pela destruição de eritrócitos para que as leveduras possam realizar a captação de ferro, o que pode acontecer de duas formas, hemólise parcial ou hemólise total (Giolo & Svidzinski, 2010).

2.8 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico baseado nos sintomas do paciente sugestivo de candidemia deve ser confiável para guiar a decisão terapêutica até o retorno de resultados da hemocultura. Determinados achados no exame físico, especialmente a presença de lesões sugestivas de pele ou olho, podem alertar o clínico para a possibilidade de infecção por *Candida* (Kauffman, 2017).

A hemocultura positiva é o padrão-ouro para o diagnóstico de candidemia. Hemoculturas devem ser obtidas em todos os pacientes com suspeita de candidemia. Entretanto, em pacientes com achados focais como lesões cutâneas ou comprometimento parenquimatoso, deve ser realizada biópsia para coloração, cultura e avaliação histopatológica. Ensaio beta-D-glucano pode ser realizado como um adjuvante útil para culturas de sangue e biópsia, especialmente para pacientes com candidíase intra-abdominal (Clancy et al., 2013).

A desvantagem da realização de hemocultura para o diagnóstico de candidemia é que se faz necessário de um a três dias para crescimento e identificação do organismo e esta demora dos resultados é crítica para o paciente gravemente doente. No entanto, hemoculturas podem ser negativas em pacientes com candidíase invasiva e o diagnóstico em tais casos é muitas vezes baseado em suspeita clínica (Kauffman, 2017). Estudos de várias décadas mostraram que as culturas de sangue eram positivas em apenas aproximadamente 50 por cento dos pacientes infectados (Clancy et al., 2013).

Várias técnicas têm sido desenvolvidas a fim de diminuir o tempo para identificação das espécies mais comuns de *Candida*, como:

- a) Hibridização *in situ* de fluorescência de ácido nucleico peptídico (PNA-FISH): pode identificar *C. albicans* e *C. glabrata* dentro de horas em uma hemocultura positiva para levedura (Gherna & Merz, 2009; Shepard et al., 2008).
- b) *Matrix Assisted Laser Desorption/Ionisation – Time of Flight Mass Spectrometry* (MALDI-TOF MS) : realiza a detecção de proteínas extraídas da *Candida* spp. em uma hemocultura e posterior comparação com um grande banco de dados de proteínas de muitas espécies de levedura. Os resultados podem ser lidos em um curto período de tempo de 30 minutos (Spanu et al., 2012).

Esforços substanciais têm sido dirigidos ao desenvolvimento de outros métodos de não cultivo para o diagnóstico de candidemia. A detecção de antígenos ou metabólitos circulantes de *Candida* foi considerada mais promissora do que os métodos baseados em anticorpos (Reiss et al. 2000).

a) Detecção de beta-D-glucano: ocorre através da detecção de beta D-glucano que está presente na parede celular de muitos fungos e, por isso, não é específico para *Candida*. É o teste de antígenos considerado mais promissor (Obayashi et al., 2008; Mohr et al., 2011).

b) O Teste *T2 Candida* divide as células de levedura liberando o DNA, copia o DNA alvo e detecta o DNA amplificado usando tecnologia de ressonância magnética. É muito mais rápido que hemoculturas, detectando o patógeno dentro de três a cinco horas. A utilidade clínica desta técnica requer um estudo mais aprofundado (Food and Drug Administration - FDA, 2014).

c) A Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) pode identificar as espécies de *Candida* (kourkoumpetis et al., 2012). Ainda não existe nenhum teste de PCR aprovado comercialmente. Para a detecção de candidemia, a sensibilidade da PCR é reconhecida como semelhante a das hemoculturas e auxilia no estabelecimento do diagnóstico quando não ocorrer crescimento fúngico nas culturas (Lau et al., 2010).

Segundo a literatura, a PCR e o teste de beta-D-glucano têm sensibilidade semelhantes para diagnosticar candidemia, mas a PCR é mais sensível para a candidíase profunda. Assim, esses dois testes quando combinados com a hemocultura têm potencial para aumentar a sensibilidade dos métodos de cultura (Nguyen, 2012).

d) Testes de anticorpos: ainda não existe um teste de anticorpo sensível e específico para *Candida* que seja útil para o diagnóstico, visto que a *Candida* faz parte da microbiota normal de humanos e pessoas saudáveis possuem anticorpos contra essa levedura (Kauffman, 20017).

O diagnóstico precoce da candidemia é fundamental para aumentar as possibilidades de cura e minimizar as complicações clínicas através da instituição rápida do tratamento farmacológico adequado. Medidas preventivas, avaliação clínica e laboratorial de pacientes com predisposição à candidemia devem ser instituídas para minimizar o risco de infecção e

facilitar a escolha do fármaco adequado, evitando assim o uso de doses inadequadas e a seleção de espécies resistentes (Clancy & Nguyen, 2013).

2.9 TRATAMENTO

O tratamento da candidemia requer administração de um agente antifúngico impreterivelmente (Pappas et al., 2016). A remoção isolada do fator de risco, como a retirada de um cateter venoso central, é uma terapêutica insuficiente. O início imediato da terapia farmacológica adequada é crucial, pois estudos demonstram que a mortalidade é maior nos pacientes com candidemia que não foram tratados com um fármaco antifúngico (Nucci et al., 1998).

Os agentes antifúngicos mais comuns utilizados no tratamento da candidemia são as equinocandinas (caspofungina, micafungina, anidulafungina) e o fluconazol, visto que as formulações de anfotericina B tem indicação mais restrita devido ao risco de toxicidade (Gafer-Gvili et al., 2008). A Tabela 01 resume os principais antifúngicos existentes no mercado com suas respectivas dosagens, distribuição e reações adversas mais comuns (Lima-Neto et al., 2014).

Em doentes não neutropênicos com candidemia o tratamento inicial sugerido é o uso de equinocandinas. O fluconazol pode ser um agente alternativo em doentes clinicamente estáveis que não tenham tido previamente a exposição ao azol e que não estão infectados por espécies resistentes como *C. glabrata* ou *C. krusei*. A formulação lipídica da anfotericina B é uma alternativa se houver intolerância ou resistência a outros antifúngicos, porém tem maior toxicidade (Pappas et al., 2016).

Tabela 1 Agentes antifúngicos comumente utilizados contra *Candida spp.* (Lima-Neto et al., 2014)

ANTIFÚNGICO	DOSAGEM	DISTRIBUIÇÃO	REAÇÕES ADVERSAS
Anfotericina B			
Lpissomal	IV: 3-5 mg/kg/dia	Metabolismo renal. Ampla biodisponibilidade. Concentrações elevadas em pulmões, fígado e baço. Baixa concentração em SNC.	Transtornos cardiovasculares, hepáticos e respiratórios.
Desoxicolato	IV: 0,5 a 0,7 mg/kg/dia		Nefrotoxicidade, febre e calafrios

Cetoconazol	Oral: 200-400 mg / dia Tópico: a cada 12h por 2-4 semanas.	Metabolismo hepático. Ampla biodisponibilidade	Hepatotoxicidade, prejuízo gastrointestinal e irritação tópica.
Fluconazol	<i>Superficial</i> Oral: 50-150mg / dia <i>Invasivo</i> Oral: 400-800 mg / dia <i>Profilaxia</i> 100-200mg em dose única um dia antes de procedimentos cirúrgicos.	Depuração urinária. Ampla biodisponibilidade. Concentrações elevadas no SNC e humor aquoso.	Náuseas, vômitos e aumento transitório de transaminases.
Itraconazol	Oral: 100-400mg / dia IV: 200mg a cada 12h	Metabolismo hepático. Ampla biodisponibilidade. Baixas concentrações na saliva e urina.	Náuseas, vômitos e aumento de transaminases.
Voriconazol	Oral: 200mg a cada 12h IV: 3-6mg / kg a cada 12h	Metabolismo hepático. Ampla biodisponibilidade. Concentrações elevadas no SNC e no fígado.	Perturbações visuais transitórias, aumento transitório de transaminases e fotossensibilidade.
Caspofungina	IV: 35-70 mg / dia	Ampla biodisponibilidade. Baixas concentrações no SNC e urina.	Febre, calafrios, erupção cutânea, cefaleias, anemia, hipocalemia, tromboflebite, hipotensão, aumento de transaminases e prejuízo gastrointestinal.
Anidulafungina	<i>Esofágico</i> IV: 100 mg para o primeiro Dia, depois 50 mg / dia <i>Invasivo</i> IV: 200 mg para a primeira Dia, depois 100 mg / dia	Ampla Biodisponibilidade. Baixas concentrações No SNC e urina.	Sem reações adversas.
Micafungina	<i>Esofágico</i> IV: 150 mg / dia <i>Invasivo</i> IV: 100 mg / dia <i>Profilaxia</i> IV: 50 mg / dia	Ampla biodisponibilidade. Baixas concentrações no SNC e urina.	Febre, dor de cabeça, hipocalemia, hipomagnesemia, Neutropenia e prejuízo gastrointestinal.

*SNC: Sistema Nervoso Central. *IV: intravenoso

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Descrever as características epidemiológicas das candidemias e identificar os principais fatores de risco, descritos na literatura, em pacientes críticos internados em Unidade de Terapia Intensiva de um Hospital Público de Pernambuco, Nordeste do Brasil.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a incidência de candidemia e a prevalência de *Candida albicans* e de *Candida não-albicans*;
- Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes com candidemia em UTI;
- Identificar e descrever os principais fatores de risco associados à candidemia.
- Verificar o desfecho clínico dos pacientes com candidemia em UTI.

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo prospectivo, transversal e observacional foi desenvolvido no período de janeiro de 2015 a julho de 2016, envolvendo: 1) análise descritiva dos resultados de hemoculturas solicitadas pela equipe médica da UTI e emitidos pelo laboratório de microbiologia terceirizado pela Unidade de Saúde e 2) revisão de prontuários médicos de pacientes críticos internados em UTI de um Hospital Público Terciário do Nordeste do Brasil.

4.2 LOCAL DE ESTUDO E POPULAÇÃO ALVO

O estudo foi realizado em um hospital público terciário com serviço de emergência, cujas especialidades atendem a pacientes de trauma, cirurgia geral e traumatismo-ortopédico e clínica médica. O serviço possui 30 leitos de UTI adulto, divididos em 20 leitos de UTI geral e 10 leitos de UTI cirúrgica.

Foram incluídos no estudo aqueles pacientes críticos adultos, maiores de 18 anos, internados em UTI, com sinais e sintomas de sepse, que tiveram um resultado confirmado de candidemia em hemocultura.

De acordo com o protocolo do hospital, era considerado séptico o paciente com suspeita de infecção caracterizada por leucocitose ou leucopenia, taquicardia e taquipneia, febre ou hipotermia e aumento de 2 ou mais pontos no SOFA - Sequential Organ Failure Assessment Score. Pacientes com necessidade de drogas vasoativas para manter uma pressão arterial média superior a 65 mmHg e hiperlactatemia (Lactato > 2mmol/L) eram considerados como em choque séptico.

Foram excluídos os pacientes cujos prontuários médicos apresentaram dados clínicos, laboratoriais ou epidemiológicos incompletos.

4.3 COLETA DE DADOS

As coletas das hemoculturas foram realizadas por profissional da instituição, conforme solicitação médica, seguindo o protocolo de coleta do laboratório. A identificação dos isolados foi realizada através de sistema automatizado utilizando o aparelho Walk-Away®.

Foi considerado um caso incidente de candidemia o primeiro isolamento de qualquer espécie de *Candida* na hemocultura de um paciente com sinais e sintomas de sepse, tais como febre, taquicardia, hipotensão e taquipnéia. Se uma segunda cultura de sangue do mesmo paciente fosse positiva para qualquer espécie de *Candida* até 30 dias após a primeira, foi considerada como parte do mesmo episódio de candidemia. Caso a segunda hemocultura positiva tenha sido após 30 dias, foi considerada como novo episódio (Hinrichsen et al., 2008; Nucci et al., 2013).

Foi utilizada uma ficha de coleta de dados para análise dos prontuários médicos (Figura1). Dados sobre a evolução dos pacientes e suas informações clínicas foram acompanhados até o momento da alta hospitalar, transferência para outra unidade ou óbito. Foram coletadas as seguintes variáveis: idade, gênero, tempo de internamento, doenças de base, procedimentos invasivos realizados (cirurgias de pequeno ou grande porte, intubação

oro-traqueal, introdução de sondas e cateteres, etc), tratamento medicamentoso antibacteriano, uso de antifúngicos, espécie fúngica isolada e presença de outros microrganismos.

Os fatores de risco analisados foram: presença de cateter venoso central, ventilação mecânica, antibiótico de largo espectro prévio, nutrição parenteral, sonda vesical de demora, corticoterapia, cirurgia prévia e se foi abdominal ou não, hemodiálise, idade extrema (menor que 1 ano ou maior que 65 anos de idade), tempo prolongado de internamento (igual ou maior que 7 dias), doença hematológica ou oncológica, diabetes melitus, presença e duração de neutropenia, quimioterapia ou radioterapia e imunossupressão. Foram consideradas como condições de risco para candidemia aquelas presentes até 30 dias antes da ocorrência da infecção.

Infomações sobre mortalidade, taxa de incidência e prevalência de espécies de *Candida* foram armazenadas. Taxas de incidência foram calculadas usando o número de episódios de candidemia por 1.000 admissões nas UTIs.

FIGURA 1 Ficha de coleta de dados.

FICHA DE COLETA DE DADOS	
NOME:	
IDADE:	SEXO: () F () M
PRONTUÁRIO:	Nº ATENDIMENTO:

DATAS	
ADMISSÃO:	
ALTA / TRANSFERÊNCIA / ÓBITO:	
TEMPO DE INTERNAMENTO:	

HISTÓRIA CLÍNICA	
HIPÓTESE DIAGNÓSTICA:	
PROCEDIMENTOS INVASIVOS:	
TRATAMENTO MEDICAMENTOSO:	
ESPÉCIE FÚNGICA ISOLADA:	
OUTROS MICROORGANISMOS:	

FATORES PREDISPOANTES	
() Cateter Venoso Central	() Idade Extrema (<1 ou >65 anos)
() Ventilação Mecânica	() Internamento prolongado (>7 dias)
() Antibioticoterapia de largo espectro	() Doença Hematológica
() Nutrição Parenteral	() Doença Oncológica
() Sonda Vesical	() Diabetes
() Corticoterapia	() Neutropenia
() Cirurgia Prévia / Abdominal () JS () JN	() Químio/Radioterapia
() Hemodiálise	() Imunossupressão

De acordo com o protocolo do serviço, o Score de Sevilla era utilizado para presunção do risco de candidemia. Este escore avalia e estabelece uma pontuação a critérios sobre focos de colonização, características do internamento e condições clínicas dos pacientes. Os pacientes que apresentassem risco moderado a grave (Score>8) iniciavam a terapêutica com drogas antifúngicas (Figura 2).

Figura 2 Tabela para calculo do Score de Sevilla.

Valoración de riesgo de infección candidiasica en el paciente crítico no neutropénico

▼ Colonización por Candidas
☐ ≥3 localizaciones distintas
☐ < de 3 localizaciones
☐ Ausencia de colonización
☐ Si tiene Candiduria >100000 ufc/ml

► Factores dependientes de Huesped
☐ Estancia en UCI > 15 días
☐ Estancia en UCI 7-15 días
☐ Estancia en UCI < 7 días
☐ Apache II al ingreso UCI > 15
☐ NPT
☐ ATB amplio espectro > 7 días
☐ Cir.mayor abdomen o pancreatitis
☐ HDFVC-HDATB
☐ Corticoides > 500 mg últimos 15 días
☐ Multiinstrumentación (+ de 2:sondas, vías..)

► Estado clínico del paciente
☐ Asintomático
☐ Sepsis
☐ Sepsis grave
☐ Shock séptico
☐ Mejoría al retirar cateter vascular

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A frequência dos fatores de risco foi calculada através da razão entre número de pacientes expostos a referida variável e total de pacientes incluídos. A taxa de mortalidade foi calculada pela razão entre número de óbitos e total de pacientes incluídos. A incidência foi calculada através da razão entre ocorrência de candidemia e mil admissões em UTI.

A correlação entre todos os fatores predisponentes dos pacientes analisados e o óbito foi observada através do teste de correlação de Spearman. Foi considerado estatisticamente significativo $p \leq 0,05$. (Beth & Robert, 1990). Todas as análises estatísticas foram realizadas em Graphpad Prism versão 5.01.

4.5 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

O presente trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquis (CEP) a com Seres Humanos do Centro de Ciências à Saúde da UFPE sob o CAAE nº 01847812.0.0000.5208, obedecendo integralmente os princípios éticos estabelecidos na resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

Os dados foram coletados e armazenados após a aprovação do CEP e as informações foram utilizadas única e exclusivamente para a execução da presente pesquisa e a identidade dos indivíduos foi mantida em sigilo absoluto.

5 RESULTADOS

5.1 ARTIGO 1

FATORES DE RISCO ASSOCIADOS AO DESENVOLVIMENTO DE CANDIDEMIA NA AMÉRICA LATINA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.

Renata Baltar da Silva¹; Reginaldo Gonçalves de Lima Neto^{2,3}.

1. Fisioterapeuta, especialista em fisioterapia em terapia intensiva, Hospital das Clínicas de Pernambuco (HC/PE).
2. Professor adjunto, Departamento de Medicina Tropical, Centro de Ciências da Saúde, UFPE.
3. Núcleo de Ensino, Pesquisa e Assistência em Infectologia (NEPAI), HC/PE.

RESUMO

Objetivo: Avaliar as evidências científicas sobre os fatores de risco associados ao desenvolvimento de candidemia na América Latina. **Procedimentos metodológicos:** Revisão sistemática da literatura realizada a partir das bases de dados BVS, SciELO e PubMed, publicados no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2015. Foram utilizados os seguintes descritores: candidemia AND risk factors, selecionados mediante consulta ao Medical Subject Headings - MeSH. Foram incluídos os estudos realizados em humanos, disponíveis na íntegra gratuitamente e realizados na América Latina. Excluíram-se os de revisão e aqueles que, embora contivessem a palavra-chave, apresentassem temas não pertinentes ao objetivo da pesquisa. **Resultados:** Foram selecionados 81 trabalhos e 72 foram excluídos por fuga ao tema, por duplicidade, por não apresentarem o texto completo, fugirem da região de interesse ou restringirem a faixa etária estudada. Entre os nove estudos incluídos, seis foram realizados no Brasil. As publicações se concentraram em periódicos sobre doenças infecciosas, microbiologia e medicina tropical. O desenho de estudo predominante foi o transversal. A candidemia foi mais frequente em homens e a espécie predominante foi a *Candida albicans*. Entre as espécies de *Candida* não-*albicans*, predominou a *C. parapsilosis*, seguida pela *C. tropicalis*. As doenças de base associadas à candidemia foram presença de tumores sólidos, doenças gastrointestinais, hematológicas e do trato respiratório. Os principais fatores de risco associados foram uso de antibioticoterapia de largo espectro, presença de cateter venoso central, internamento em unidade de terapia intensiva, além de assistência ventilatória mecânica, corticoterapia, nutrição parenteral total e pós-operatório de cirurgias. **Conclusão:** Esta revisão sistemática determinou que a presença de tumores sólidos foi a doença de base com maior incidência de candidemia. Os principais fatores de risco associados foram uso de antibiótico de largo espectro, presença de cateter venoso central e internação em UTI.

INTRODUÇÃO

Candidemia é definida como uma doença clínica caracterizada pela presença de *Candida* na corrente sanguínea de pacientes. Um aumento progressivo nas candidemias tem sido evidenciado nos últimos anos e está associado ao aumento do tempo de internação¹, dos

custos hospitalares e da morbimortalidade de pacientes criticamente enfermos². Espécies de *Candida* são responsáveis por até 80% das infecções fúngicas hospitalares, sendo o quarto patógeno hospitalar mais isolado que conduz a sepse nosocomial em adultos e o terceiro em neonatos. A mortalidade atribuída direta ou indiretamente à candidemia é de 40% a 60%³⁻⁷.

Existem cerca de 200 espécies distintas de *Candida*, porém mais de 90% das candidemias são atribuídas as cinco espécies mais comuns: *C. albicans* e as espécies *não-albicans* que são *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* e *C. krusei*. *Candida albicans* é o principal agente patogênico responsável por 50% das infecções de corrente sanguínea seguidas por *Candida glabrata* nos EUA, Canadá e Europa Central. Na Península Ibérica e América latina, assim como no Brasil, estudos demonstram que a *C. albicans* é a principal espécie causadora de candidemias e, entre as espécies de *Candida não-albicans*, *C. parapsilosis* é o mais frequente patógeno⁸⁻¹³.

Altas taxas de infecções fúngicas são frequentes especialmente em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs)⁵, visto que pacientes de alto risco necessitam de maior suporte de vida e de procedimentos invasivos frequentes, o que os tornam mais susceptíveis a uma invasão microbiana rápida¹⁴⁻²⁰. Estudos demonstram que cerca de 38% dos pacientes são diagnosticados durante sua estadia na UTI^{21,22}.

Os principais fatores de risco relatados na literatura como associados a estas infecções são o uso de antibióticos de largo espectro, tempo prolongado de internação hospitalar, neutropenia, nutrição parental, sonda vesical de demora, ventilação mecânica, cateter venoso central e colonização de vários sítios anatômicos por leveduras^{11,23,24,25}. Além desses fatores, também destacam-se idade extrema, imunossupressão, insuficiência renal, diabetes, quimioterapia, radioterapia, lesão de mucosas, hemodiálise, cirurgia prévia e corticoterapia²⁶.

Diante da relevância da doença e da morbimortalidade atribuída a candidemia, faz-se necessário se conhecer os principais grupos de risco associados a fim de orientar as medidas preventivas e terapêuticas adequadas. Portanto, essa revisão literária avaliou as evidências científicas sobre os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de candidemia.

PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

A presente revisão sistemática foi realizada entre os meses de maio e junho de 2016. Foram avaliados estudos de diferentes delineamentos, disponíveis nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde - BVS, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e U.S.

National Library of Medicine and National Institutes of Health (PubMed); e que contivessem os descritores utilizados nesta revisão, que foram: candidemia AND risk factor, selecionados mediante consulta ao Medical Subject Headings - MeSH.

A identificação e seleção dos estudos foi realizada por apenas um pesquisador e considerou como critérios de inclusão estudos realizados em seres humanos adultos, maiores de 18 anos, que associassem a presença de candidemia a fatores de risco, publicados entre janeiro de 2005 e dezembro de 2015. Foram determinados requisitos metodológicos e populacionais, excluindo-se artigos de revisão, estudos realizados fora da América Latina e aqueles que restringiam a faixa etária estudada ou tratavam de candidemia em patologias específicas. Além disso, foram excluídos artigos que apresentassem temas não pertinentes aos objetivos propostos.

Os fatores de risco considerados para a avaliação foram: doença de base, entre elas, presença de tumores sólidos, doenças hematológicas, gastrointestinais, do trato respiratório e nefropatias; presença de cateter venoso central, antibioticoterapia, uso de nutrição parenteral, internação em UTI, corticoesteróide, cirurgia abdominal prévia, colonização de vários sítios, uso de ventilação mecânica, neutropenia, uso de antifúngico prévio e hemodiálise. Assim, foram incluídos nesta revisão os artigos que avaliassem a associação da candidemia com um ou mais desses fatores de risco.

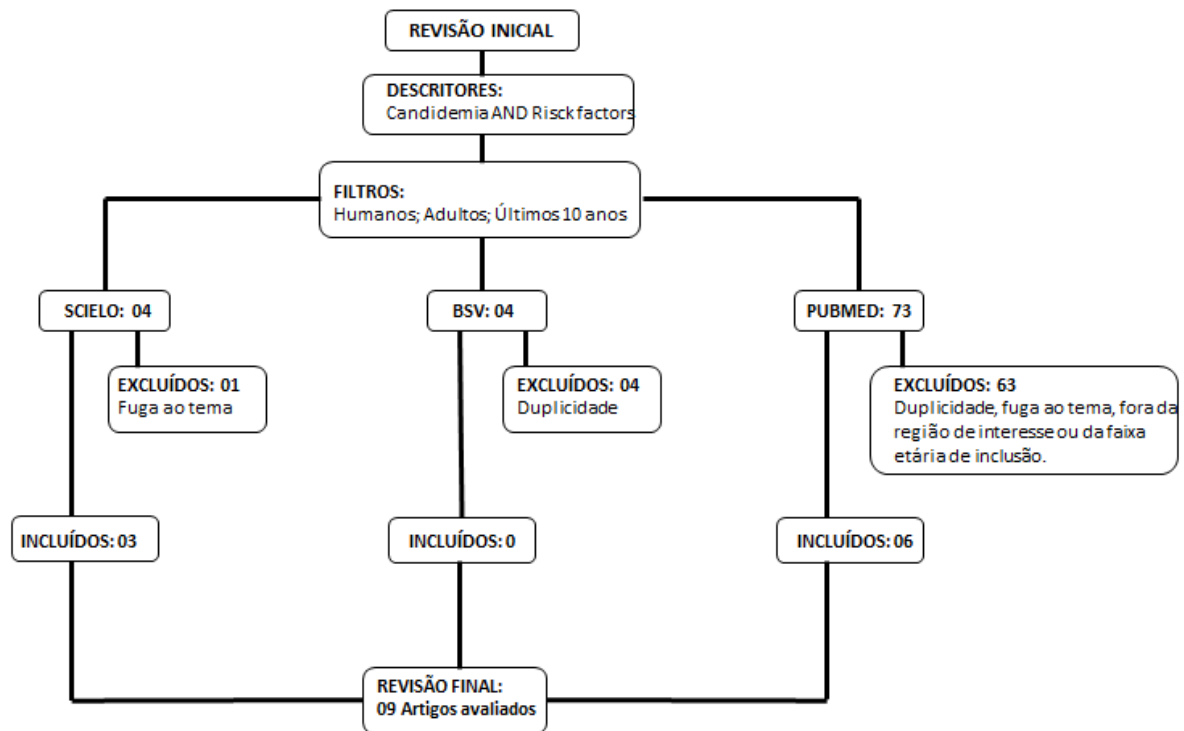
O processo de seleção dos estudos ocorreu em três etapas. Na primeira foi realizada a leitura dos títulos e resumos dos artigos encontrados. Posteriormente, procedeu-se com a leitura dos textos de manuscritos disponíveis na íntegra e, por último, a identificação de possíveis artigos de interesse pela lista de referências. Além disso, artigos presentes em mais de uma das bases de dados tiveram as duplicatas excluídas.

RESULTADOS

Foram identificados 81 artigos a partir dos descritores utilizados nesta revisão. Na base de dados SciELO foram encontrados quatro, destes um foi excluído por fugir ao tema de interesse. Na base de dados BVS, foram encontrados quatro artigos, porém um foi excluído por fugir ao tema e quatro por duplicidades com os encontrados em outras bases de dados. Assim, não foi incluído nenhum artigo da BVS. Além destes, 73 artigos foram encontrados na PubMeb, dos quais 67 foram excluídos por fugir ao tema, duplicidade com artigos de outras bases de dados, por fugirem a região de interesse ou por restringir a faixa etária estudada.

Desta forma, do total de 81 artigos encontrados pelos descritores analisados, 72 foram excluídos, perfazendo uma amostra final de nove artigos incluídos nesta revisão sistemática. A descrição do processo de seleção dos estudos encontra-se sintetizada na Figura 1.

FIGURA 1 Fluxograma da seleção dos artigos para inclusão na revisão sistemática.



A Tabela 1 apresenta as principais características dos artigos selecionados, segundo o ano de publicação, desenho do estudo, local de realização da pesquisa, tamanho da amostra, fonte de dados e objetivos. Dos nove trabalhos selecionados, seis foram realizados no Brasil, um foi feito na Argentina, um na Colômbia e um em Porto Rico. As publicações ocorreram em periódicos sobre doenças infecciosas, microbiologia e medicina tropical. O desenho de estudo predominante foi o transversal, sendo descrito um coorte e dois estudos de caso controle. Porém, após leitura minuciosa dos artigos foi verificado que se trata de estudos transversais com grupo-controle. Dessa forma foi possível a inclusão dos artigos apresentados na Tabela 1.

TABELA 1. Características dos estudos com associação entre candidemia e fatores de risco em adultos na América Latina.

Referência	Local	Desenho	Nº de Pacientes	Idade	Objetivo
Benettuci <i>et al</i>	Argentina	T	21	73	Determinar a prevalência de espécies de <i>Candida</i> , a susceptibilidade <i>in vitro</i> ao fluconazol e investigar os fatores de risco para candidemia.
França <i>et al</i>	Brasil	T	100	-	Avaliar, em hospital público, a incidência das candidemias, as espécies prevalentes de <i>Candida</i> , fatores de risco e susceptibilidade a antifúngicos.
Aquino <i>et al</i>	Brasil	T	131	33,5	Analisar os dados clínicos e microbiológicos de pacientes com múltiplas espécies de <i>Candida</i> e estabelecer quais os fatores envolvidos na candidemia de única espécie tinham maior peso sobre a de múltiplas espécies.
DiazGranados <i>et al</i>	Colômbia	CC	13	21	Determinar fatores que contribuem para infecção sanguínea por <i>Candida spp.</i> a fim de desenvolver medidas de controle para a progressão do surto.
Gaspar <i>et al</i>	Brasil	C	18	55,7	Avaliar índices preditivos para candidemia em uma UTI adulto e propor um novo índice.
Colombo <i>et al</i>	Brasil	T	712	41	Avaliar a incidência de candidemia, a distribuição das espécies, resistência aos

					antifúngicos e fatores de risco para candidemia.
Chang <i>et al</i>	Brasil	T	96	30	Descrever a prevalência de espécies de <i>Candida</i> em hemoculturas e os fatores de risco para candidemia.
Barberino <i>et al</i>	Brasil	CC	69	51,6	Avaliar os fatores de risco e os resultados terapêuticos em pacientes com candidemia.
Conde-Rosa <i>et al</i>	Porto Rico	T	45	-	Avaliar a distribuição de <i>Candida</i> spp. e os fatores de risco associados.

T = estudo transversal; CC = estudo caso-controle; C = coorte

O total de pacientes avaliados em todos os estudos foi 1205, dos quais a maioria eram homens, com média de idade de 43,7 anos, variando dos 21 aos 73 anos. A *Candida albicans* foi a principal espécie encontrada em todos os trabalhos, entre as espécies de *Candida* não-*albicans* as predominantes foram *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*. As espécies *C. glabrata* e *C. krusei* foram as menos frequentes em todos os trabalhos. A mortalidade média foi de 48,4% dos pacientes, variando de 33% a 61,1%.

A maioria dos estudos demonstrou que a doença de base mais frequente foi presença de tumores sólidos, verificada como predominante em cinco estudos, seguida por doenças gastrointestinais, onde incluíam-se as que necessitavam de cirurgias abdominais, doenças hematológicas e do trato respiratório.

Tabela 02. Fatores de risco associados à candidemia e principais conclusões dos estudos incluídos.

Referência	Fatores de Risco Associados à Candidemia	Conclusão
Benettuci <i>et al</i> (2008)	Presença de tumores sólidos, internação prolongada, CVC.	Candidemia por múltiplas espécies tem fatores de risco modificáveis como duração da internação e permanência do CVC.
França <i>et al</i> (2008)	Uso de ATB, CVC, bloqueador H ₂ , NPT e internamento em UTI.	A candidemia piora o prognóstico de pacientes críticos. A introdução de práticas simples de controle de infecção hospitalar e a profilaxia antifúngica em pacientes de risco pode

		modificar o panorama atual.
Aquino et al (2005)	Uso de antibióticos, CVC, doenças hematológicas, tumores sólidos e cirurgia abdominal.	O uso prévio de ATB e o uso de CVC foram os principais fatores de risco entre os pacientes com candidemia.
DiazGranados et al (2008)	NPT, CVC e gravidade da doença.	Concluiu-se que a candidemia estava associada a fatores de risco previamente descrito.
Gaspar et al (2015)	NPT, sepse, procedimento cirúrgico, HD, pancreatite, insuficiência renal aguda e escore APACHE II superior a 20.	O <i>Candida</i> Score e Índice Preditor Clínico excluíram candidemia satisfatoriamente. A eficácia do índice de candidemia foi comparável à do <i>Candida</i> Score.
Colombo et al (2006)	Internação em UTI, câncer (principalmente hematológico maligno), cirurgia prévia (principalmente abdominais), VM, HD, NPT, CVC (70%) e neutropenia.	Determinar os fatores associados pode ajudar a identificar medidas de prevenção. A não-susceptibilidade ao fluconazol sugere associação com exposição prévia e resistência cruzada ao variconazol.
Chang et al (2008)	Longo período de internação, CVC e uso prévio de ATB.	Destaca-se a importância de considerar a possibilidade de candidemia em pacientes expostos a fatores de risco, particularmente entre neonatos e idosos.
Barberino et al (2006)	CVC, NPT, exposição prévia a ATB e insuficiência renal crônica. Não foi detectada associação com procedimentos cirúrgicos, diabetes mellitus, neutropenia ou malignidades.	A maior mortalidade está associada provavelmente a maior severidade das doenças subjacentes, do que a uma consequência direta da Candidemia.
Conde-Rosa et al (2010)	ATB de largo espectro, CVC, VM e SVD.	A mortalidade de pacientes com candidemia e a prevenção parecem ser influenciado pelo conhecimento da epidemiologia local e fatores de risco.

* CVC: cateter venoso central; ATB: antibiótico; NPT: nutrição parenteral total; HD: hemodiálise; VM: ventilação mecânica; SVD: sonda vesical de demora.

Dos fatores de risco associados, a antibioticoterapia de largo espectro foi instituída, em média, por 95,5% dos pacientes estudados. Cerca de 80% apresentavam cateter venoso central e a maioria deles estavam internados em UTI. Os demais fatores associados foram uso de VM e corticoesteróide, nutrição parenteral e cirurgia prévia, seja ela abdominal ou não.

DISCUSSÃO

A candidemia é considerada a quarta principal causa de infecção de corrente sanguínea em pacientes hospitalizados. A frequência de infecções hematogênicas por *Candida* tem aumentado consideravelmente, especialmente em UTI^{10,15,16,18,19,20,27}. Este aumento é predominante particularmente entre pacientes em uso de antibióticos, terapia

imunossupressora, nutrição parenteral e em pacientes expostos a múltiplos procedimentos invasivos²⁵⁻²⁸.

Um aumento da prevalência de espécies de *Candida* não-*albicans* tem sido observado nas últimas décadas. Nesta revisão, a *Candida. albicans* foi a principal espécie encontrada em todos os trabalhos e, entre as espécies *C. não-albicans* as predominantes foram *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* em conformidade com os dados já existentes na literatura²⁸.

A presença de tumores sólidos foi a doença de base mais prevalente. Ostrosky-Zeichner identificou neoplasia como fator de risco para candidemia e Han et al. observaram resultados similares, onde pacientes com neoplasias malignas eram mais susceptíveis a infecção por *Candida*^{29,30}.

O principal fator de risco associado a presença de candidemia observado nesta revisão foi o uso de antibioticoterapia de largo espectro, presença cateter venoso central e internação em UTI. Trabalho de Cornistein e colaboradores em 2013, demonstrou um relação estatisticamente significativa entre antibioticoterapia e a detecção de espécies de *Candida*²⁸. Outros autores relataram que a candidemia é mais frequente em pacientes críticos, expostos a nutrição parenteral e cateter venoso central, em concordância com os nossos dados^{31,32}.

Em estudo realizado com 2890 pacientes internados em UTIs de nove hospitais no Brasil e nos Estados Unidos, os principais fatores de risco encontrados também foram o uso de atibiótico e a presença de cateter venoso central, além de imunssupressores ou corticoesteróide, cirurgia prévia, pancreatite, nutrição parenteral e hemodiálise³³.

Colombo et al. (2006) observaram, em estudo multicêntrico, 712 casos de candidemia, com uma incidência de 2.49 casos, por 1000 pacientes, por dia. Um total de 46% destes pacientes internaram-se em UTI e 39% submeteram-se à cirurgia³⁴. Gaspar et al. (2015) demonstraram que pacientes críticos apresentam maior incidência de candidemia, possivelmente por estarem expostos a um maior número de procedimentos invasivos, o que pode justificar a predominância de candidemia em UTI³³.

O uso de ventilação mecânica, corticoterapia, nutrição parenteral e pós-operatório de cirurgias também foram relatados como fatores associados a candidemia^{23,24,25,26}.

Em conclusão, esta revisão sistemática determinou que a presença de tumores sólidos foi a doença de base com maior incidência de candidemia. Os principais fatores de risco

associados foram uso de antibiótico de largo espectro, presença de cateter venoso central e internação em UTI.

REFERÊNCIAS

1. Rodriguez, J.L.N. Infecções fúngicas nosocomiais. In: KOOGAN, G. (Ed.). Fundamentos clínicos e laboratoriais da micologia médica. Rio de Janeiro, p. 212-214, 1999.
2. Huang, Y. C.; et al. Candidaemia in special care nurseries: comparison of *albicans* and *parapsilosis* infection. **J Infect**, v. 40, n. 2, p. 171-5, Mar 2000.
3. Pittet, D.; et al. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: a 6-year validated, population-based model. **Clin Infect Dis**, v. 24, n. 6, p. 1068-78, Jun 1997.
4. Rentz, A.M.; Halpern, M.T.; Bowden, R. The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness. **Clin Infect Dis**, v. 27, n. 4, p. 781-8, Oct 1998.
5. Wey, S. B.; Pfaller, M. A.; et al. Hospital acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. **Archives of Internal Medicine**, v. 148, p. 2642-5, 1998.
6. Edmond, M. B.; et al. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. **Clin Infect Dis**, v. 29, n. 2, p. 239-44, Aug 1999.
7. Barberino, M. G.; et al. Evaluation of blood stream infections by *Candida* in three tertiary hospitals in Salvador, Brazil: a case-control study. **Braz J Infect Dis**, v. 10, n. 1, p. 36-40, Feb 2006.
8. Durán, E.; Ramírez DE Ocariz.; et al. Candidemia: *Candida parapsilosis* in a neonatology unit. **Rev iberoamer Micol**, v. 22, p. 64, 2005.
9. Mullen, C. A.; et al. Non-*albicans* *Candida* is the most common cause of candidemia in pediatric cancer patients. **Supp Care Cancer**, v. 11, p. 321-5, 2003.
10. Nucci, M.; Silveira, M. I.; et al. - Risk factors for death among cancer patients with fungemia. **Clin infect Dis**, v. 27, p. 107-11, 1998.
11. Colombo, A. L.; Nucci, M.; et al. - High rate of non-*albicans* in Brazilian tertiary care hospitals. **Diagn Microbiol infect Dis**, v. 34, p. 281-6, 1999.
12. Ellis, M.; Hedstrom, U.; et al. Epidemiology, presentation, management and outcome of candidemia in a tertiary care teaching hospital in the United Arab Emirates, 1995-2001. **Med Mycol**, v. 41, p. 521-8, 2003.
13. Marchetti, O.; Bille, J.; et al. - Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. **Clin infect Dis**, v. 38, p. 311-20, 2004.
14. Nucci, M.; et al. Risk factors for death among cancer patients with fungemia. **Clin Infect Dis**, v. 27, n. 1, p. 107-11, Jul 1998.
15. Colombo, A. L. Epidemiology and treatment of hematogenous candidiasis: a Brazilian perspective. **Braz J Infect Dis**, v. 4, n. 3, p. 113-8, Jun 2000.
16. Nucci, M.; Colombo, A. L. Risk factors for breakthrough candidemia. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v. 21, n. 3, p. 209-11, Mar 2002.
17. Viudes, A.; et al. Candidemia at a tertiary-care hospital: epidemiology, treatment, clinical outcome and risk factors for death. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v. 21, n. 11, p. 767-74, Nov 2002.
18. Colombo, A. L.; Guimaraes, T. Epidemiology of hematogenous infections due to *Candida* spp. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 36, n. 5, p. 599-607, Sep-Oct 2003.
19. Antunes, A. G.; et al. Candidemia in a Brazilian tertiary care hospital: species distribution and antifungal susceptibility patterns. **Rev Inst Med Trop**, Sao Paulo, v. 46, n. 5, p. 239-41, Sep-Oct 2004.

20. Aquino, V. R.; et al. Prevalence, susceptibility profile for fluconazole and risk factors for candidemia in a tertiary care hospital in southern Brazil. **Braz J Infect Dis**, v. 9, n. 5, p. 411-8, Oct 2005.
21. Hinrichsen, S. L.; et al. Candidemia in a tertiary hospital in northeastern Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 41, n. 4, p. 394-8, Jul-Aug 2008.
22. Nucci, M.; et al. Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. **PLoS One**, v. 8, n. 3, p. e59373, 2013.
23. Safdar, A.; Perlin, D.S.; et al. Hematogeneous infections due to *C. parapsilosis*: changing trends in fungemic patients at a comprehensive cancer center during the last four decades. **Diagn Microbiol Infect Dis**, v. 44, p. 11-16, 2002.
24. Zeichner, L.O.; Pappas, P.G. Invasive candidiasis in the intensive care unit. **Jour Crit Care Med**, v. 34, p. 857-63, 2006.
25. França, J.C.B.; Ribeiro, C.E.L.; Queiroz-Telles, F. Candidemia em um hospital terciário brasileiro: incidência, frequência das diferentes espécies, fatores de risco e suscetibilidade aos antifúngicos. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 41, p. 23-28, 2008.
26. Pappas, P. G.; et al. The NIAID Mycoses Study Group: a prospective observational study of candidemia, epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. **Clin Infect Dis**, v. 37, p. 634-43, 2003.
27. Almirante, B.; Rodrigues, D.; Park, B.J. Epidemiology and predictor of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. **Jour Clin Microbiol**, v. 43, n. 4, p. 1829-35, 2005.
28. Cornistein, W.; et al. *Candida*: epidemiologia y factores de riesgo para especies no albicans. **Enferm Infecc Microbiol Clin**, v. 31, n. 6, p. 380-4, 2013.
29. Han, S.S.; Yim, J.J.; et al. 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**, v. 25, p. 671-6, 2010.
30. Ostrosky-Zeichner, L.; et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v. 26, p. 271-6, 2007.
31. Fraser, V. J.; et al. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. **Clin Infect Dis**, v. 15, p. 414-21, 1992.
32. Diazgranados, C. A.; Martinez, A.; et al. An Outbreak of *Candida* spp. Bloodstream Infection in a Tertiary Care Center in Bogotá, Colombi. **BJID**, v. 12, n. 5, p. 390-4, 2008.
33. Gaspar, G. G.; Meneguetti, M. G.; et al. Evaluation of the predictive indices for candidemia in an adult intensive care unit. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 48, n. 1, p. 77-82, Jan-Feb, 2015.
34. Colombo, A. L.; Nucci, M.; et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. **J Clin Microbiol**, v. 44, p. 2816-23, 2006.

5.2 ARTIGO 2

Running headline: Candidemia in critical patients

Candidemia in a public hospital in Northeastern: epidemiological features and risk factors in critically ill patients.

Candidemia em um hospital público do Nordeste do Brasil: características epidemiológicas e fatores de risco em pacientes críticos.

Renata Baltar da Silva¹; Rejane Pereira Neves²; Sylvia Lemos Hinrichsen^{3,5}; Reginaldo Gonçalves de Lima Neto^{4,5}

1. Fisioterapeuta, especialista em fisioterapia em terapia intensiva, Hospital das Clínicas de Pernambuco (HC/PE).
2. Professor associado, Departamento de Micologia, Centro de Biociências, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).
3. Professor titular, Departamento de Medicina Tropical, Centro de Ciências da Saúde, UFPE.
4. Professor adjunto, Departamento de Medicina Tropical, Centro de Ciências da Saúde, UFPE.
5. Núcleo de Ensino, Pesquisa e Assistência em Infectologia (NEPAI), HC/PE.

RESUMO

BACKGROUND: Candidemias são infecções fúngicas caracterizadas pela presença de leveduras de *Candida* no sangue. **OBJECTIVES:** Objetivamos descrever as características epidemiológicas das candidemias e determinar seus principais fatores de risco em pacientes críticos. **METHODS:** Este estudo prospectivo, transversal e descritivo foi desenvolvido de janeiro/2015 a julho/2016, através da análise dos laudos laboratoriais e dos prontuários médicos de pacientes internados na UTI em Hospital Público Terciário do Nordeste do Brasil. **FINDINGS:** Foram incluídos no estudo pacientes admitidos em UTI com sinais e sintomas de sepse e resultado confirmado de candidemia. Ocorreram 1.573 admissões no período, 4.129 hemoculturas realizadas com 67 diagnósticos de candidemia, incidindo 42,59 casos/1000 admissões. A maioria dos pacientes com candidemia foi do sexo masculino (53,3%) e permaneceram internados por período superior a sete dias (86,6%). Infecção por *Candida* não-*albicans* foi predominante em 60% dos casos. A mortalidade encontrada foi de 80% dos pacientes com candidemia. Antibioticoterapia de largo espectro foi prescrita em 98,4% dos casos. Sepse (73,3%), doenças respiratória (60%), doenças do trato urinário (56,6%), doenças do trato gastrointestinal (23,3%) e presença de tumores sólidos (15%) foram patologias de base mais frequentes em ambos os sexos. Procedimentos cirúrgicos foram realizados em 43% dos pacientes. Destes, 23,3% foram submetidos a cirurgias abdominais e tiveram mortalidade de 92,8%. Fatores de risco observados foram acesso venoso central (93,3%), ventilação mecânica (81,6%), sonda nasoenteral (83,3%), sonda nasogástrica (25%), sonda vesical de demora (88,3%), diabetes mellitus (38,3%), hemotransfusão (55%) e traqueostomia (36,6%). Análise estatística correlaciona sinergicamente o uso de sonda vesical com óbito ($r=0.07412$, $p=0.0353$). **MAIN CONCLUSIONS:** Observa-se a necessidade de adequada interação entre equipes multidisciplinares assistenciais de cuidados intensivos para monitoramento dos fatores de risco e controle de infecções, e diagnóstico laboratorial oportuno com a identificação da espécie para definição do tipo de transmissão e fornecimento do perfil de sensibilidade aos antifúngicos disponíveis para prever o sucesso terapêutico.

PALAVRAS CHAVES: Candidemia; pacientes críticos; fatores de risco; características epidemiológicas.

Suporte financeiro: CNPq (Universal #455745/2014-5)

ABSTRACT

BACKGROUND: Candidemias are fungal infections characterized by the presence of *Candida* yeasts in the blood. **OBJECTIVES:** We aimed to describe the epidemiological characteristics of candidemia and to determine its main risk factors in critically ill patients. **METHODS:** This prospective, cross - sectional and descriptive study was developed from January / 2015 to July / 2016, through the analysis of laboratory reports and medical records of patients admitted to the ICU at the Tertiary Public Hospital of Northeastern Brazil. **FINDINGS:** Patients admitted to ICU with signs and symptoms of sepsis and confirmed candidemia result were included in the study. There were 1,573 admissions in the period, 4,129 blood cultures performed with 67 diagnoses of candidemia, with 42.59 cases / 1000 admissions. The majority of patients with candidemia were male (53.3%) and remained hospitalized for more than seven days (86.6%). Non-albicans *Candida* infection was predominant in 60% of the cases. Mortality was 80% of patients with candidemia. Broad spectrum antibiotic therapy was prescribed in 98.4% of the cases. Sepsis (73.3%), respiratory diseases (60%), urinary tract diseases (56.6%), gastrointestinal tract diseases (23.3%) and solid tumors (15%) were Common in both sexes. Surgical procedures were performed in 43% of the patients. Of these, 23.3% were submitted to abdominal surgeries and had a mortality rate of 92.8%. Central venous access (93.3%), mechanical ventilation (81.6%), nasoenteral catheter (83.3%), nasogastric tube (25%), vesical catheter delay (88.3%) , Diabetes mellitus (38.3%), hemotransfusion (55%) and tracheostomy (36.6%). Statistical analysis correlates synergistically the use of bladder catheter with death ($r = 0.07412$, $p = 0.0353$). **MAIN CONCLUSIONS:** The need for an adequate interaction between multidisciplinary care intensive care teams to monitor risk factors and infection control, and timely laboratory diagnosis with the identification of the species to define the type of transmission and the provision of the sensitivity profile Antifungal agents available to predict therapeutic success.

KEY WORDS: Candidemia; critical patients; risk factors; epidemiological features.

INTRODUÇÃO

As candidemias são infecções fúngicas caracterizadas pela presença de espécies de *Candida* na hemocultura de pacientes. O aumento progressivo dessas leveduroses evidenciado nos últimos anos está associado ao aumento do tempo de internação de pacientes e do uso de dispositivos invasivos, dos custos hospitalares e da morbimortalidade de doentes críticos¹.

As candidemias são responsáveis por até 80% das infecções fúngicas hospitalares^{2,3}, sendo *Candida* spp. o quarto patógeno hospitalar mais isolado que conduz a sepse nosocomial em adultos e o terceiro em neonatos^{4,5}. A mortalidade atribuída à candidemia é de 54% a 72%^{6,7} e a incidência no Brasil atinge uma taxa de 2,49 casos por 1.000 admissões hospitalares^{8,10}.

Cerca de 38% das infecções fúngicas são diagnosticadas durante a hospitalização de pacientes em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), visto que estes têm alto risco e necessitam de maior suporte de vida e maior número de procedimentos invasivos^{9,10,11,12}.

Os principais fatores de risco associados a estas infecções são o uso de antibióticos de largo espectro, tempo prolongado de internação hospitalar, neutropenia, nutrição parental, uso de sonda vesical, ventilação mecânica, cateter venoso central e colonização de vários sítios anatômicos por leveduras. Taxas mais elevadas de fungemias são observadas em lactentes menores de um ano de idade e em idosos maiores de 65 anos^{12,13,14,15}.

A epidemiologia da candidemia tem sido extensivamente descrita no Hemisfério Norte, entretanto na América Latina e no Brasil existem poucos relatos¹⁰. O escasso conhecimento sobre as características epidemiológicas dessa infecção torna-se mais visível e preocupante na Região Nordeste onde apenas quatro estudos foram publicados^{4,9,16,17}. Adicionalmente, não existem estudos epidemiológicos no Nordeste que se destinem especificamente às características do paciente crítico. Diante da alta mortalidade esperada e do alto custo hospitalar estimado, torna-se importante o conhecimento das diferenças de incidência, fatores de risco, perfil de sensibilidade e distribuição de espécies para esta população, a fim auxiliar no controle de infecção e manejo da doença, incluindo a profilaxia e tratamento.

MATERIAIS E MÉTODOS

TIPO DE ESTUDO

Realizou-se um estudo prospectivo, transversal e observacional no período de janeiro de 2015 a julho de 2016, envolvendo a análise descritiva dos resultados de hemoculturas emitidos pelo laboratório de microbiologia contratado pela Unidade de Saúde e através da revisão de prontuários médicos de pacientes críticos internados em UTI de um Hospital Público Terciário do Nordeste do Brasil.

LOCAL DE ESTUDO E POPULAÇÃO ALVO

O estudo foi realizado em um hospital público terciário com serviço de emergência, cujas especialidades atendem a pacientes de trauma, cirurgia geral e traumato-ortopédica e clínica médica. O serviço possui 30 leitos de UTI, divididos em 20 leitos de UTI geral e 10 leitos de UTI cirúrgica.

Foram incluídos no estudo aqueles pacientes críticos adultos, maiores de 18 anos, internados em UTI, com sinais e sintomas de sepse, que tiveram um resultado confirmado de candidemia em hemocultura.

De acordo com o protocolado do hospital, era considerado séptico o paciente com suspeita de infecção caracterizada por leucocitose ou leucopenia, taquicardia e taquipneia, febre ou hipotermia e aumento de 2 ou mais pontos no SOFA - Sequential Organ Failure Assessment Score. Pacientes com necessidade de drogas vasoativas para manter uma pressão arterial média superior a 65 mmHg e hiperlactatemia (Lactato > 2mmol/L) eram considerados como em choque séptico.

Foram excluídos os pacientes cujos prontuários médicos apresentaram dados clínicos, laboratoriais ou epidemiológicos incompletos.

COLETA DE DADOS

As coletas das hemoculturas foram realizadas por profissional da instituição, conforme solicitação médica, seguindo o protocolo de coleta do laboratório. A identificação dos isolados foi realizada através de sistema automatizado utilizando o aparelho Walk-Away®.

Foi considerado um caso incidente de candidemia o primeiro isolamento de qualquer espécie de *Candida* na hemocultura de um paciente com sinais e sintomas de sepse, tais como febre, taquicardia, hipotensão e taquipnéia. Se uma segunda cultura de sangue do mesmo

paciente fosse positiva para qualquer espécie de *Candida* até 30 dias após a primeira, foi considerada como parte do mesmo episódio de candidemia. Caso a segunda hemocultura positiva tenha sido após 30 dias, foi considerada como novo episódio (Hinrichsen et al., 2008; Nucci et al., 2013).

Foi utilizada uma ficha de coleta de dados para análise dos prontuários médicos. Dados sobre a evolução dos pacientes e suas informações clínicas foram acompanhados até o momento da alta hospitalar, transferência para outra unidade ou óbito. Foram coletadas as seguintes variáveis: idade, gênero, tempo de internamento, doenças de base, procedimentos invasivos realizados (cirurgias de pequeno ou grande porte, intubação orotraqueal, introdução de sondas e cateteres, etc), tratamento medicamentoso antibacteriano, uso de antifúngicos, espécie fúngica isolada e presença de outros microrganismos.

Os fatores de risco analisados foram: presença de cateter venoso central, ventilação mecânica, antibiótico de largo espectro prévio, nutrição parenteral, sonda vesical de demora, corticoterapia, cirurgia prévia e se foi abdominal ou não, hemodiálise, idade extrema (menor que 1 ano ou maior que 65 anos de idade), tempo prolongado de internamento (igual ou maior que 7 dias), doença hematológica ou oncológica, diabetes melitus, presença e duração de neutropenia, quimioterapia ou radioterapia e imunossupressão. Foram consideradas como condições de risco para candidemia aquelas presentes até 30 dias antes da ocorrência da infecção.

Informações sobre mortalidade, taxa de incidência e prevalência de espécies de *Candida* foram armazenadas. Taxas de incidência foram calculadas usando o número de episódios de candidemia por 1.000 admissões nas UTIs.

De acordo com o protocolo do serviço, o Score de Sevilla era utilizado para presunção do risco de candidemia. Este escore avalia e estabelece uma pontuação a critérios sobre focos de colonização, características do internamento e condições clínicas dos pacientes. Os pacientes que apresentassem risco moderado a grave (Score>8) iniciavam a terapêutica com drogas antifúngicas.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A frequência dos fatores de risco foi calculada através da razão entre número de pacientes expostos a referida variável e total de pacientes incluídos. A taxa de mortalidade foi

calculada pela razão entre número de óbitos e total de pacientes incluídos. A incidência foi calculada através da razão entre ocorrência de candidemia e mil admissões em UTI.

A correlação entre todos os fatores predisponentes dos pacientes analisados e o óbito foi observada através do teste de correlação de Spearman. Foi considerado estatisticamente significativo $p \leq 0,05$. (Beth & Robert, 1990). Todas as análises estatísticas foram realizadas em Graphpad Prism versão 5.01.

ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

O presente trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas (CEP) a com Seres Humanos do Centro de Ciências à Saúde da UFPE sob o CAAE nº 01847812.0.0000.5208, obedecendo integralmente os princípios éticos estabelecidos na resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

Os dados foram coletados e armazenados após a aprovação do CEP e as informações foram utilizadas única e exclusivamente para a execução da presente pesquisa e a identidade dos indivíduos foi mantida em sigilo absoluto.

RESULTADOS

No período de janeiro de 2015 a julho de 2016 foram admitidos 1.573 pacientes nas UTI da Unidade de Saúde e realizadas 4.129 hemoculturas, das quais 67 (1,6%) foram positivas para espécies de *Candida*. A incidência de candidemia foi de 42,59 casos para cada 1000 admissões na UTI. Dos 67 pacientes com hemocultura positiva para *Candida* e sinais e sintomas de sepse, sete (7) foram excluídos por apresentarem dados incompletos em seus prontuários e os 60 restantes foram incluídos no estudo.

A média de idade da amostra estudada foi de 64,4 ($\pm 18,7$) anos, com mediana de 67 anos. Destes, 32 (53,3%) pacientes eram homens maiores de 65 anos. Cinquenta e dois (86,6%) permaneceram internados por período prolongado, sendo a média da permanência hospitalar de 31,7 dias. A Tabela 01 resume as características epidemiológicas da amostra estudada.

Dentre as leveduras diagnosticadas, as espécies de *Candida* não-*albicans* estiveram presentes em 36 (60%) casos, e *Candida albicans* em 23 (38,4%), sendo 1 (1,6%) caso de candidemia mista, ou seja, paciente infectado por *C. albican* e *C. não-albicans* concomitantemente.

TABELA 01. Características clínico-epidemiológicas de pacientes internados em UTI com candidemia diagnosticada por hemocultura. Janeiro 2015 – Julho 2016. Recife.

VARIÁVEIS ANALISADAS		N	%
SEXO	FEMININO	28	46,7
	MASCULINO	32	53,3
IDADE	ADULTOS (<65 anos)	28	46,7
	IDOSOS (≥65 anos)	32	53,3
DESFECHO	ALTA	8	13,3
	TRANSFERÊNCIA	4	6,7
	ÓBITO	48	80
PERMANÊNCIA	CURTA (<7dias)	8	13,4
	PROLONGADA (≥7dias)	52	86,6
ESPÉCIE FÚNGICA	<i>C. albicans</i>	23	38,4
	<i>C. não-albicans</i>	36	60
	CANDIDEMIA MISTA	1	1,6

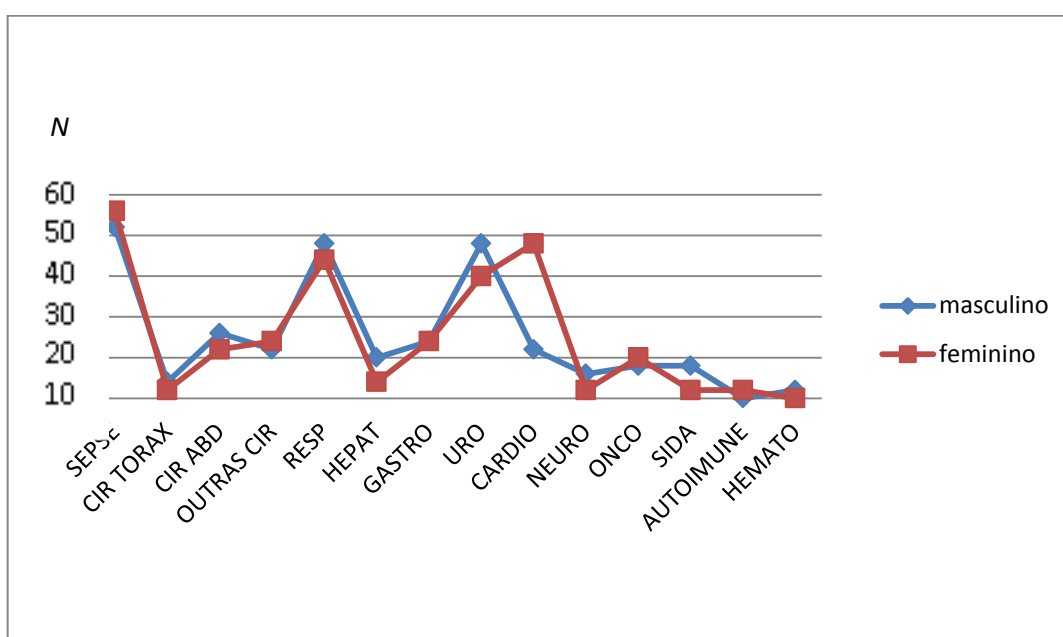
O principal desfecho foi o óbito, observado em 48 (80%) pacientes. Entre os demais, 8 (13,3%) tiveram alta hospitalar e 4 (6,7%) foram transferidos para outras Unidades de Saúde. Uma mortalidade similar foi observada entre os pacientes com hemocultura positiva para *C. albicans* (82,6%; 19/23) quando comparados aos pacientes com hemocultura positiva para *C. não-albicans* (81,9%; 30/37), entretanto este resultado não apresentou significância estatística. Em 58,3% dos pacientes foi identificado presença de outros microrganismos além da *Candida* na hemocultura.

Apenas um (1,6%) paciente não fez uso de antibioticoterapia de largo espectro e utilizou medicação antifúngica. Entre os 59 (98,4%) pacientes que fizeram uso de antibioticoterapia de largo espectro, 49 (83%) usaram três ou mais tipos de antibióticos. Drogas antifúngicas foram administradas a 29 (48,3%) pacientes, dos quais o fluconazol foi o antifúngico predominante, utilizado em 10 (34,4%) casos, seguido de micafungina em 9

(31%) e anfotericina B em 3 (10,3%). Corticoterapia foi instituída para 31 (51,6%) pacientes durante o internamento na UTI.

Entre os diagnósticos observados, sepse, doença respiratória e doença do trato urinário foram os mais frequentes tanto em homens, quanto em mulheres, conforme pode se observar na Figura 01.

FIGURA 01. Diagnóstico clínico segundo o sexo dos pacientes internados em UTI. Janeiro 2015 – Julho 2016. Recife.



Sepse foi diagnosticada em 44 (73,3%) pacientes, em 36 (60%) deles a doença de base foi de origem respiratória e em 34 (56,6%) foi doença do trato urinário (insuficiência renal ou infecção urinária). Do total da amostra estudada, 36 (60%) pacientes necessitaram de hemodiálise durante o internamento.

Outras doenças de base observadas foram presença de tumores sólidos em 9 (15%) pacientes, doenças do trato gastrointestinal em 14 (23,33%), hepatopatias em 7 (11,66%) e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida – SIDA/AIDS em 5 (8,33%). As comorbidades cardiovasculares estiveram presentes em 25 (41,66%) pacientes (Tabela 02).

Durante o internamento na UTI, 30 (43,33%) pacientes se submeteram a algum procedimento cirúrgico. As principais abordagens de grande porte foram cirurgias abdominais realizadas em 14 (23,33%) pacientes, apenas 3 (5%) pacientes realizaram cirurgia torácica e 13 (21,66%) submeteram-se a outros procedimentos cirúrgicos de pequeno porte. Destaca-se a mortalidade de 92,8% (13/14) entre os pacientes submetidos à cirurgia abdominal.

TABELA 02. Principais diagnósticos clínicos. Janeiro 2015 – Julho 2-16. Recife

DIAGNÓSTICO CLÍNICO	N (%)
Sepse	44 (73,3%)
Cirurgia torácica	3 (5%)
Cirurgia abdominal	14 (23,3%)
Outras cirurgias	13 (21,6%)
Doença do trato respiratório	36 (60%)
Doença hepática	7 (11,6%)
Doença do trato gastrointestinal	14 (23,3%)
Doença do trato urinário	34 (56,6%)
Doença do sistema cardiovascular	25 (41,6%)
Presença de tumores sólidos	9 (15%)
SIDA/AIDS	5 (8,3%)

Os demais fatores de risco relevantes encontrados estão descritos na Tabela 03, dentre eles, os mais prevalentes foram acesso venoso central em 56 (93,3%) pacientes, ventilação mecânica em 49 (81,6%), sonda nasointestinal em 50 (83,3%), sonda nasogástrica em 15 (25%), sonda vesical de demora em 53 (88,3%), diabetes 23 (38,3%), hemotransfusão 33 (55%) e traqueostomia em 22 (36,6%).

De acordo com os fatores predisponentes avaliados, os resultados demonstram que existe uma correlação positiva entre o uso de sonda vesical de demora e o desfecho clínico de óbito ($r = 0.07412$, $p = 0.0353$) (Tabela 03).

Tabela 03. Fatores de risco e número de óbitos em pacientes internados na UTI com candidemia diagnosticada por hemocultura. Janeiro 2015 – Julho 2016. Recife.

FATORES	N	%	Número de óbitos
PREDISPONENTES			
Acesso venoso central	56	93,3	46
Antibioticoterapia	59	98,4	59
Ventilação mecânica	49	81,6	41
Nutrição parenteral	5	8,33	5
Sonda nasointestinal	50	83,3	40
Sonda nasogástrica	15	25	14
Sonda vesical	53	88,3	43
Diabetes Melitus	23	38,3	16
Imunossupressão	6	10	5
Hemotransfusão	33	55	28
Traqueostomia	22	36,6	17
Gastrotomia	3	5	2
Corticoterapia	31	51,7	25

DISCUSSÃO

A presença de infecções por espécies de *Candida* tem sido considerada crescente nas últimas décadas e este fato está associado ao aumento da morbimortalidade de pacientes críticos e a elevados custos hospitalares. Estima-se que o tratamento adequado para a candidemia pode aumentar o custo hospitalar total em cerca de US\$ 40,000 e o tempo de permanência de 3 a 13 dias¹⁹.

Foram registrados 67 casos de candidemia, com incidência de 42,59 casos para cada 1000 admissões na UTI. Colombo et al. observaram, em estudo multicêntrico em 11 serviços públicos no Brasil, 712 casos de candidemia, com uma incidência de 2.49 casos, por 1000 admissões hospitalares⁸. Esta incidência 17 vezes maior encontrada em nosso estudo chama a atenção à predominância das candidemias em pacientes criticamente enfermos.

C. albicans é o principal agente causador de candidemia reconhecido mundialmente²⁰. No Nordeste do Brasil, a maior prevalência de *Candida* não-*albicans* foi evidenciada em estudos realizados por Hinrichsen^{9,17}, com predominância de *C. parapsilosis* em hospitais privados. Os resultados encontrados mostraram uma predominância de *Candida* não-*albicans*

em 37 (60%) pacientes, fato que pode ser atribuído a maior gravidade dos pacientes críticos e, por isso, ao maior número de procedimentos invasivos aos quais estão submetidos, assim como ao uso profilático ou empírico de drogas antifúngicas^{21,22}.

Bassetti et al. (2010) relatou o aumento da incidência de candidemia por espécies de *Candida* não-*albicans* em pacientes críticos para cerca de 50% dos casos²³. A identificação das espécies é considerada essencial visto que é necessária para a instituição da terapêutica adequada e otimização da melhora clínica²⁴. A limitação deste estudo foi a inexistência de identificação das espécies de *Candida* não-*albicans*, que não eram realizadas sistematicamente pela microbiologia do laboratório de apoio terceirizado pela instituição de saúde.

A infecção pode ocorrer por via endógena, a partir da colonização do trato gastrointestinal ou mucocutânea, e por via exógena através das mãos de trabalhadores de saúde, dispositivos médicos, infusões contaminadas, dentre outras²⁵. A correta identificação da espécie envolvida no episódio de candidemia poderia revelar se a infecção está ocorrendo através de transmissão exógena, revelando a necessidade de implantação de novas estratégias para controle de infecções.

Diversos estudos no Brasil observaram taxas de mortalidade de 54% a 72% em pacientes com candidemia^{6,16}. Constatou-se que estas taxas poderiam ter sido maiores quando especificamente avaliadas em pacientes críticos, visto que os resultados encontraram uma mortalidade de 80% dos pacientes admitidos em UTI. Karacaer et al. (2014), em estudo realizado com 2362 pacientes, dos quais 63 pacientes críticos apresentaram 77 episódios de candidemia, observou uma mortalidade de 78%²⁵. A taxa de mortalidade encontrada em pacientes submetidos a cirurgia abdominal foi de 92,8% (13/14). Ressalta-se que a mortalidade foi maior entre os pacientes infectados por espécies de *Candida albicans*, resultado divergente da literatura, onde Azouly (2012) e Larrondo et al. (2013) observaram

uma maior mortalidade entre pacientes infectados por *C. não-albicans* e atribuíram isto ao aumento da resistência aos antifúngicos habitualmente utilizados em UTI^{26,27}.

O tempo de permanência hospitalar, o internamento na UTI e a idade são fatores predisponentes para ocorrência de candidemia relatados na literatura⁸, o que pode também ser observado na casuística estudada, onde mais de 50% dos pacientes tinham idade superior a 65 anos e permaneceram internados por período prolongado na UTI (> 7 dias). Entre eles, 8 (13,3%) permaneceram internados por 7 a 15 dias e 41 (68,3%) permaneceram internados por mais de 15 dias.

A quase totalidade dos pacientes (59/60) estudados fez uso de antibioticoterapia de largo espectro, dos quais 49 (83%) utilizaram três ou mais esquemas antibióticos antes de iniciarem o uso de drogas antifúngicas. A maioria dos pacientes fez uso de corticosteroides durante o internamento. Esses dados sugerem que o uso de antibióticos de largo espectro, assim como o uso de corticosteroides, são fatores de risco para a ocorrência de infecções oportunistas associadas. Não foi evidente a utilização de algum Score de referência como o Score de Sevilla, ou outro instituído pela Unidade de Saúde para monitoramento de pacientes críticos com suspeita de infecção invasiva por *Candida*. Essas ferramentas, através da avaliação do estado clínico, determinam uma pontuação crescente dos pacientes assintomáticos aos em choque séptico, que possuem maior risco de candidemia^{28,29}.

A sepse, as doenças respiratórias e as doenças do trato urinário foram os diagnósticos mais frequentemente encontrados tanto em homens, quanto em mulheres. Outras publicações demonstram a importância das leveduras do gênero *Candida* spp. como agentes de septicemia¹. Os resultados encontrados corroboram com a literatura ao sugerir que a sepse, as doenças do trato respiratório e urinário, a cirurgia abdominal e a presença de tumores sólidos são os diagnósticos mais prevalentes em pacientes com infecção invasiva por *Candida*^{26,29}.

Em conformidade com resultados anteriores, a presença de cateter venoso central, sonda vesical de demora e de ventilação mecânica foram os fatores de risco mais prevalentes, observados em 93,3%, 88,3% e 81,6% dos pacientes, respectivamente. Ressalta-se o pequeno número de pacientes que fizeram uso de nutrição parenteral, divergindo dos dados para fatores de risco existentes na literatura ^{12,13,14,15}. Entretanto, os resultados sugerem que a presença de outras sondas como nasoenteral, nasogástrica e traqueostomia foram fatores de risco relevantes, assim como a necessidade de hemotransusão. Estes achados podem ser atribuídos ao fato das sondas serem dispositivos invasivos que predispõem à infecção e possibilitam a formação de biofilmes microbianos³⁰.

Destaca-se que a sonda vesical de demora presente em 88,3% dos pacientes foi o único fator de risco que apresentou correlação positiva evidenciada por análise estatística com o óbito de pacientes ($p = 0,0353$). Sabe-se que a presença de sondas aumenta o risco de infecção do trato urinário e que a formação de biofilme nas mesmas dificulta a ação de medicamentos para tratamento de infecções severas. Desta forma, o paciente pode estar exposto ao maior risco de urosepse e óbito.

O diagnóstico e o tratamento apropriado da infecção relacionada com a assistência à saúde se mantêm como um desafio. Uma adequada interação entre as equipes multidisciplinares de cuidado intensivo, controle de infecções e laboratório, associada à apropriada ponderação sobre presença de fatores de risco, colonização por *Candida* spp. e a gravidade do quadro clínico, motiva a suspeita e favorece um diagnóstico clínico mais definido. Deve ser considerado que o investimento em suporte laboratorial que contemple a identificação das espécies de *Candida* e seu perfil de sensibilidade aos antifúngicos disponíveis é essencial. Adicionalmente, a sensibilização da equipe de saúde e a implantação de ferramentas que permitam o monitoramento dos pacientes críticos em toda sua permanência na Unidade de Saúde é relevante para um desfecho clínico favorável.

REFERÊNCIAS

1. Giolo, M.P.; Svidzinski, T.I.E. Physiopathogenesis, epidemiology and laboratory diagnosis of candidemia. **J Bras Patol Med Lab**, v. 46, n. 3, p. 225-234, Jun 2010.
2. Almirante, B.; et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of Candida bloodstream infection: results from population-based surveillance, barcelona, Spain, from 2002 to 2003. **J Clin Microbiol**, v. 43, n. 4, p. 1829-35, Apr 2005.
3. Ostrosky-Zeichner, L.; Pappas, P. G. Invasive candidiasis in the intensive care unit. **Crit Care Med**, v. 34, n. 3, p. 857-63, Mar 2006.
4. Barberino, M. G.; et al. Evaluation of blood stream infections by Candida in three tertiary hospitals in Salvador, Brazil: a case-control study. **Braz J Infect Dis**, v. 10, n. 1, p. 36-40, Feb 2006.
5. Silva, C. M.; Carvalho-Parahym, A. M. R.; Macêdo, D. P. C.; et al. **Mycopathologia**, v. 180, p. 69, 2015.
6. Bassetti, M.; Righi, E.; Ansaldi, F.; et al. A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. **Intensive Care Med**, v. 40, p. 839-45, 2014.
7. Colombo, A. L.; 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 centers sequentially conducted over a 9-year period. **Intensive Care Med**, v. 40, p. 1489-98, 2014.
8. 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. 2816-23, Aug 2006.
9. Hinrichsen, S. L.; et al. Candidemia in a tertiary hospital in northeastern Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 41, n. 4, p. 394-8, Jul-Aug 2008.
10. Nucci, M.; et al. Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. **PLoS One**, v. 8, n. 3, p. e59373, 2013.
11. Colombo, A. L. Epidemiology and treatment of hematogenous candidiasis: a Brazilian perspective. **Braz J Infect Dis**, v. 4, n. 3, p. 113-8, Jun 2000.
12. Nucci, M.; Colombo, A. L. Risk factors for breakthrough candidemia. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v. 21, n. 3, p. 209-11, Mar 2002.
13. Colombo, A. L.; et al. High rate of non-albicans candidemia in Brazilian tertiary care hospitals. **Diagn Microbiol Infect Dis**, v. 34, n. 4, p. 281-6, Aug 1999.
14. França, J.C.B.; Ribeiro, C.E.L.; Queiroz-Telles, F. Candidemia em um hospital terciário brasileiro: incidência, frequência das diferentes espécies, fatores de risco e suscetibilidade aos antifúngicos. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 41, p. 23-28, 2008.
15. Safdar, A.; Perlin, D. S.; Armstrong, D. Hematogenous infections due to Candida parapsilosis: changing trends in fungemic patients at a comprehensive cancer center during the last four decades. **Diagn Microbiol Infect Dis**, v. 44, n. 1, p. 11-6, Sep 2002.
16. Medrano, D. J.; et al. Candidemia in a Brazilian hospital: the importance of Candida parapsilosis. **Rev Inst Med Trop**, Sao Paulo, v. 48, n. 1, p. 17-20, Jan-Feb 2006.
17. Hinrichsen, S. L.; et al. Candida isolates in tertiary hospitals in northeastern Brazil. **Braz J Microbiol**, v. 40, n. 2, p. 325-8, Apr 2009.
18. Beth, D. S.; Robert, G. T. Basic and Clinical Biostatistics, 2nd edn. New York: **Appleton & Lange**, 1990.

19. Guinea, J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. **Clin Microbiol Infect**, v. 20, n. 6, p. 5-10, Jun 2014.
20. Motta, A. L.; et al. Candidemia epidemiology and susceptibility profile in the largest Brazilian teaching hospital complex. **Braz J Infect Dis**, v. 14, n. 5, p. 441-8, Sep-Oct 2010.
21. Jung, D.S.; et al. Uncommon *Candida* species fungemia in cancer patients, Houston, Texas, USA. **Emerg Infect Dis**, v. 21, n. 11, Nov 2015.
22. Cornistein, W.; et al. *Candida*: epidemiologia y factores de riesgo para especies no *albicans*. **Enferm Infecc Microbiol Clin**, v. 31, n. 6, p. 380-4, 2013.
23. Bassetti, M.; Mikulska, M.; Viscoli, C. Bench-to-bedside review: Therapeutic management of invasive candidiasis in the intensive care unit. **Critical Care**, v. 14, p. 244, 2010.
24. Tragiannidis, A.; Tsoulas, C.; Kerl, K.; et al. Invasive candidiasis: Update on current pharmacotherapy options and future perspectives. **Expert Opin. Pharmacother**, v. 14, p. 1515-28, 2013.
25. 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, p. 398, 2014.
26. Azoulay, E.; et al. Systemic antifungal therapy in critically ill patients without invasive fungal infection. **Critical Care Medicine**, v. 40, n. 3, p. 813-22, March 2012.
27. Larrondo, M.H.; et al. Behavior of candidemia in an Intensive Care Unit. **Rev Acta Médica**, v. 14, n. 1, 2013.
28. León, C.; et al. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. **Crit Care Med**, v. 37, n. 5, p. 1624-33, May 2009.
29. Tobar, A.E.; et al. Invasive candidiasis in critically ill adult patient. **Rev Chilena Infectol**, v. 28, n. 1, p. 41-9, Feb 2011.
30. Serafin, Y.R.; et al. Comportamiento de la candidemia en una unidad de cuidados intensivos. **Rev Cub Med Int Emerg**, v. 12, n. 4, 2013.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse estudo foi limitado pela falta de identificação das espécies de *Candida* não-*albicans* que não era realizada pelo laboratório da Unidade de saúde. Além disso, devido à diversidade de diagnósticos dos pacientes estudados, o tamanho da amostra foi considerado pequeno para algumas análises.

REFERÊNCIAS

- ALMIRANTE, B.; RODRIGUES, D.; PARK, B.J. Epidemiology and predictor of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *Jour Clin Microbiol*, v. 43, n. 4, p. 1829-35, Apr 2005.
- ALONSO-VALLE, H.; et al. Candidemia in tertiary care hospital: epidemiology and factors influencing mortality. *Europ Clin Microbiol Infect Dis*, v. 22, p. 254-7, 2003.
- ANTUNES, A.G. et al. Candidemia in a Brazilian tertiary care hospital: species distribution and antifungal susceptibility patterns. *Rev Inst Med Trop*, Sao Paulo, v. 46, n. 5, p. 239-41, Sep-Oct 2004.
- AQUINO, V.R.; et al. Prevalence, susceptibility profile for fluconazole and risk factors for candidemia in a tertiary care hospital in southern Brazil. *Braz J Infect Dis*, v. 9, n. 5, p. 411-8, Oct 2005.
- BARBERINO, M.G.; et al. Evaluation of blood stream infections by *Candida* in three tertiary hospitals in Salvador, Brazil: a case-control study. *Braz J Infect Dis*, v. 10, n. 1, p. 36-40, Feb 2006.
- BASSETTI, M.; ANSALDI, F.; NICOLINI, L.; et al. Incidence of candidaemia and relationship with fluconazole use in an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother*, v. 64, p. 625-9, 2009.
- BASSETTI, M.; MERELLI, M.; RIGHI, E.; et al. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility, and outcome of candidemia across five sites in Italy and Spain. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 51, p. 4167-72, 2013.
- BASSETTI, M.; RIGHI, E.; ANSALDI, F.; et al. A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med*, v. 40, p. 839-45, 2014.
- CALDERONI, R. A.; FONZI, W. A. Virulence factors of *Candida albicans*. *Trends in Microbiol*, v. 9, p. 327-35, 2001.
- CLANCY, C.J.; NGUYEN, M.H. Finding the "missing 50%" of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis*, v. 56, p. 1284, 2013.
- COLOMBO, A. L.; 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 centers sequentially conducted over a 9-year period. *Intensive Care Med*, v. 40, p. 1489-98, 2014.
- COLOMBO, A.L. Epidemiology and treatment of hematogenous candidiasis: a Brazilian perspective. *Braz J Infect Dis*, v. 4, n. 3, p. 113-8, Jun 2000.
- COLOMBO, A.L.; NUCCI, M.; PARK, B.J.; et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol*, v. 44, p. 2816-23, 2006.

- COLOMBO, A.L.; GUIMARAES, T. Epidemiology of hematogenous infections due to *Candida* spp. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 36, n. 5, p. 599-607, Sep-Oct 2003.
- COLOMBO, A.L.; et al. High rate of non-albicans in Brazilian tertiary care hospitals. *Diagn Microbiol infect Dis*, v. 34, p. 281-6, 1999.
- COLOMBO, A.L.; et al. Prospective observational study of candidemia in São Paulo, Brazil: incidence rate, epidemiology, and predictors of mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol*, v. 28, p. 570-6, 2007.
- CORNISTEIN, W.; MORA, A.; ORELLANA, N.; et al. *Candida*: epidemiologia y factores de riesgo para espécies no *albicans*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, v. 31, n. 6, p. 380-4, 2013.
- CHANG, M. R.; et al. *Candida* bloodstream infection: data from a teaching hospital in Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev Inst Med Trop*, v. 50, p. 265-8, 2008.
- DIAZGRANADOS, C.A.; MARTINEZ, A.; DEAZA, C.; et al. An Outbreak of *Candida* spp. Bloodstream Infection in a Tertiary Care Center in Bogotá, Colombi. *BJID*, v. 12, n. 5, p. 390-4, 2008.
- DURÁN, E.; RAMÍREZ DE OCÁRIZ, I.; VENTURA, P.; et al. Candidemia: *Candida parapsilosis* in a neonatology unit. *Rev iberoamer Micol*, v. 22, p. 64, 2005.
- ELLIS, M.; HEDSTROM, U.; JUMAA, A.; et al. Epidemiology, presentation, management and outcome of candidemia in a tertiary care teaching hospital in the United Arab Emirates, 1995-2001. *Med Mycol*, v. 41, p. 521-8, 2003.
- FERRADA, M. A.; QUARTIN, A. A.; et al. Candidemia in the critically ill: initial therapy and outcome in mechanically ventilated patients. *BMC Anesthesiol*, v. 13, p. 37, 2013.
- FRANÇA, J.C.B.; RIBEIRO, C.E.L.; QUEIROZ-TELLES, F. Candidemia em um hospital terciário brasileiro: incidência, frequência das diferentes espécies, fatores de risco e suscetibilidade aos antifúngicos. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 41, p. 23-8, 2008.
- GAFTER-GVILI, A.; VIDAL, L.; GOLDBERG, E.; et al. Treatment of invasive candidal infections: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*, v. 83, p. 1011, 2008.
- GASPAR, G.G.; MENEGUETI, M.G.; AUXILIADORA-MARTINS, M.; et al. Evaluation of the predictive indices for candidemia in an adult intensive care unit. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 48, n. 1, p. 77-82, Jan-Feb, 2015.
- GHERNA, M.; MERZ, W. G. Identification of *Candida albicans* and *Candida glabrata* within 1.5 hours directly from positive blood culture bottles with a shortened peptide nucleic acid fluorescence in situ hybridization protocol. *J Clin Microbiol*, v. 47, p. 247, 2009.
- GUINEA, J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clin Microbiol Infect*, v. 20, n. 6, p. 5-10, Jun, 2014.
- GULATI, M.; NOBILE, C.J. *Candida albicans* biofilms: development, regulation, and molecular mechanisms, *Microbes and Infection*, v. 18, p. 310-321, 2016.
- HAN, S.S.; YIM, J.J.; YOO, C.G.; et al. 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*, v. 25, p. 671-6, 2010.

HINRICHSEN, S.L.; et al. Candidemia in a tertiary hospital in northeastern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 41, n. 4, p. 394-8, Jul-Aug 2008.

HINRICHSEN, S.L.; et al. Candida isolates in tertiary hospitals in northeastern Brazil. *Braz J Microbiol*, v. 40, p. 325-8, 2009.

KAUFFMAN, C.A. Clinical manifestations and diagnosis of candidemia and invasive candidiases in adultos. *UpToDate*. 2017. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 30/03/2017.

KAUFFMAN, C.A. Epidemiology and pathogenesis of candidemia in adults. *UpToDate*. 2017. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 30/03/2017.

KOURKOUMPETIS, T. K.; et al. Polymerase chain reaction-based assays for the diagnosis of invasive fungal infections. *Clin Infect Dis*, v. 54, p. 1322, 2012.

KULLBERG, B.J.; ARENDRUP, M.C. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med*, v. 373, p. 1445, 2015.

LAU, A.; HALLIDAY, C.; CHEN, S. C.; et al. Comparison of whole blood, serum, and plasma for early detection of candidemia by multiplex-tandem PCR. *J Clin Microbio*, v. 48, p. 811, 2010.

LEROY, O.; et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive Candida infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med*, v. 37, p. 1612, 2009.

LIMA-NETO, R. G.; MACEDO, D. P. C.; NEVES, R.P. Symptomatology and Therapy in Candidiasis. In: Dietrich, L. A.; Friedmann, T.S. (Ed). *Candida albicans: Symptoms, Causes and Treatment Options*. Nova Science Pub Inc, July 2014.

MARCHETTI, O.; BILLE, J.; FLUCKIGER, U.; et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin infect Dis*, v. 38, p. 311-20, 2004.

MARCOS-ZAMBRANO, L. J.; ESCRIBANO, P.; BOUZA, E.; GUINEA, J. Use of molecular typing tools for the study of hospital outbreaks of candidemia. *Rev Iberoam Micol*, v. 31, p. 97-103, 2014.

MEDRANO, D. J.; et al. Candidemia in a Brazilian hospital: the importance of Candida parapsilosis. *Rev Inst Med Trop, Sao Paulo*, v. 48, n. 1, p. 17-20, Jan-Feb 2006.

MOHAN, V.; BALLAL, M. Proteinase and phospholipase activity as virulence factors in Candida species isolated from blood. *Rev Iberoam Micol*, v. 25, p. 208-10, 2008.

MOHR, J. F.; SIMS, C.; PAETZNICK, V.; et al. Prospective survey of (1→3)-beta-D-glucan and its relationship to invasive candidiasis in the surgical intensive care unit setting. *J Clin Microbiol*, v. 49, p. 58, 2011.

MORGAN, J. Global trends in candidemia: Review of reports from 1995–2005. *Curr Infect Dis Rep*, v. 7, p. 429, 2005.

MULLEN, C.A.; ABD EL-BAKI', H.; SAMIR, H.; et al. Non-*albicans* Candida is the most common cause of candidemia in pediatric cancer patients. *Supp Care Cancer*, v. 11, p. 321-25, 2003.

- NGUYEN, M. H.; WISSEL, M. C.; et al. Performance of *Candida* real-time polymerase chain reaction, β -D-glucan assay, and blood cultures in the diagnosis of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis*, v. 54, p. 1240, 2012.
- NOBILE, J. C.; et al. Complementary adhesin function in *C. albicans* biofilm formation. *Curr Biol*, v. 18, p. 1017-24, 2008.
- NUCCI, M.; et al. Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. *PLoS One*, v. 8, n. 3, p. e59373, 2013.
- NUCCI, M.; COLOMBO, A.L. Risk factors for breakthrough candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, v. 21, n. 3, p. 209-11, Mar 2002.
- NUCCI, M.; SILVEIRA, M.I.; SPECTOR, N.; et al. Risk factors for death among cancer patients with fungemia. *Clin infect Dis*, v. 27, p. 107-11, 1998.
- OBAYASHI, T.; NEGISHI, K.; et al. Reappraisal of the serum (1 $\rightarrow$ 3)-beta-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections--a study based on autopsy cases from 6 years. *Clin Infect Dis*, v. 46, p. 1864, 2008.
- OSTROSKY-ZEICHNER, L.; SABLE, C.; SOBEL, J.; et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, v. 26, p. 271-6, 2007.
- PAPPAS, P. G.; KAUFFMAN, C. A.; ANDES, D. R.; et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, v. 62:e1, 2016.
- PAPPAS, P.G.; et al. The NIAID Mycoses Study Group: a prospective observational study of candidemia, epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis*, v. 37, p. 634-43. 2003.
- PFALLER, M. A., DIEKEMA, D. J. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*, v. 20, p. 133, 2007.
- PLAYFORD, E.G.; et al. Increasing incidence of candidaemia: long-term epidemiological trends, Queensland, Australia, 1999-2008. *J Hosp Infect*; v. 76, p. 46, 2010.
- PLAYFORD, E. G.; MARRIOTT, D.; NGUYEN, Q.; et al. Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: risk factors for non-*albicans Candida* spp. *Crit Care Med*, p. 36, p. 2034, 2008.
- POSTERATO, B.; et al. Antifungal Susceptibility Testing: Current Role from the Clinical Laboratory Perspective. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, v. 6, n. 1, p. e2014030, 2014.
- RAMAGE, G. et al. Characteristics of biofilm formation by *Candida albicans*. *Rev Iberoam Micol*, v. 18, p. 163-70, 2001.
- REISS, E.; OBAYASHI, T.; ORLE, K.; et al. Non-culture based diagnostic tests for mycotic infections. *Med Mycol*, v. 38, n. 1, p. 147, 2000.
- ROSSI, T.; LOZOVVOY, M. A. B.; SILVA, R. V.; et al. Interactions between *Candida albicans* and host. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*, Londrina, v. 32, n. 1, p. 15-28, jan./jun. 2011.

SAFDAR, A.; PERLIN, D.S.; ARMSTRONG, D. Hematogeneous infections due to *C. parapsilosis*: changing trends in fungemic patients at a comprehensive cancer center during the last four decades. *Diagn. Microbiol Infect Dis*, v. 44, p. 11-16, 2002.

SHEPARD, J. R.; ADDISON, R. M.; ALEXANDER, B. D.; et al. Multicenter evaluation of the *Candida albicans*/*Candida glabrata* peptide nucleic acid fluorescent in situ hybridization method for simultaneous dual-color identification of *C. albicans* and *C. glabrata* directly from blood culture bottles. *J Clin Microbiol*, v. 46, p. 50, 2008.

SPANU, T.; POSTERARO, B.; FIORI, B.; et al. Direct maldi-tof mass spectrometry assay of blood culture broths for rapid identification of *Candida* species causing bloodstream infections: an observational study in two large microbiology laboratories. *J Clin Microbiol*, v. 50, p. 176, 2012.

SIDRIM, J. J. C.; ROCHA, M. F. G. *Micologia médica à luz de autores contemporâneos*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 21, 266.

SOLL, D. R. *Candida* biofilms: is adhesion sexy? *Current Biology*, v. 18, p. 153-5, 2008.

TALARMIN, J. P.; et al. Epidemiology of candidemia: a one-year prospective observational study in the west of France. *Med Mal Infect*, v. 39, p. 877-85, 2009.

TAMURA, N. K. et al. Fatores de virulência de *Candida* spp. isoladas de cateteres venosos e mãos de servidores hospitalares. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 40, p. 91-3, 2007.

US Food and Drug Administration. FDA news release. FDA allows marketing of the first test to identify five yeast pathogens directly from a blood sample. www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm415728.html (Accessed on September 24, 2014).

VELASCO, E.; BIGNI, R. A prospective cohort study evaluating the prognostic impact of clinical characteristics and comorbid conditions of hospitalized adult and pediatric cancer patients with candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, v. 27, p. 1071, 2008.

VIUDES, A.; et al. Candidemia at a tertiary-care hospital: epidemiology, treatment, clinical outcome and risk factors for death. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, v. 21, n. 11, p. 767-74, Nov 2002.

WILLE, M. P.; GUIMARÃES, T.; FURTADO, G. H.; COLOMBO, A. L. 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, 2013.

ZEICHNNER, L.O.; PAPPAS, P.G. Invasive candidiases in the intensive care unit. *Jour Crit Care Med*, v. 34, p. 857-3, 2006.

APÊNDICE A - CARTA DE APRESENTAÇÃO

May 12, 2017

To: Claude Pirmez
Editor-in-chief, Memórias do Instituto Oswaldo Cruz

We are submitting the manuscript entitled “Candidemia in a public hospital in Northeastern: epidemiological features and risk factors in critically ill patients” to Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.

We the undersigned declare that this manuscript is original, has not been published before and is not currently being considered for publication elsewhere. We wish to confirm that there are no known conflicts of interest associated with this publication and there has been no significant financial support for this work that could have influenced its outcome.

We confirm that the manuscript has been read and approved by all named authors and that there are no other persons who satisfied the criteria for authorship but are not listed. We further confirm that the order of authors listed in the manuscript has been approved by all of us.

We confirm that we have given due consideration to the protection of intellectual property associated with this work and that there are no impediments to publication, including the timing of publication, with respect to intellectual property. In so doing we confirm that we have followed the regulations of our institutions concerning intellectual property.

We further confirm that any aspect of the work covered in this manuscript that has involved either human patient has been conducted with the ethical approval of all relevant bodies and that such approvals are acknowledged within the manuscript. All experiment was in accordance with the ethical standards of the responsible committee (CCS-UFPE-Recife-Brazil) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 1983.

The following items justify its publication in Memórias do Instituto Oswaldo Cruz:

1. Original research on the epidemiology of bloodstream infection by candida yeasts;
2. We highlight the risk factors for candidemia and synergistic statistical correlation is shown;
3. First study in this field with critical patients in northeastern Brazil;

All seems to be in accordance with the aims and scope of this journal. Please let us know if this work is acceptable to publication.

Looking forward to your reply,

Sincerely yours,

Dr. Reginaldo G Lima-Neto
Professor of Medical Mycology and Tropical Medicine
Federal University of Pernambuco, Brazil
Corresponding author
email: goncalves_reginaldo@hotmail.com
(81) 99147 9644/(81) 2126 8570

ANEXO A – FICHA DE COLETA DE DADOS

FICHA DE COLETA DE DADOS

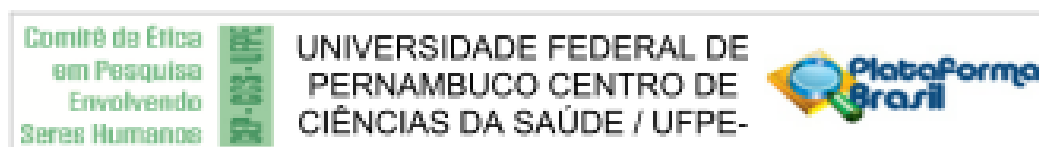
NOME:	
IDADE:	SEXO: ☐ F ☐ M
PRONTUÁRIO:	No ATENDIMENTO:

DATAS	
ADMISSÃO:	
ALTA / TRANSFERÊNCIA / ÓBITO:	
TEMPO DE INTERNAMENTO:	

HISTÓRIA CLÍNICA	
HIPÓTESE DIAGNÓSTICA:	
PROCEDIMENTOS INVASIVOS:	
TRATAMENTO MEDICAMENTOSO:	
ESPÉCIE FÚNGICA ISOLADA:	
OUTROS MICROORGANISMOS:	

FATORES PREDISPOANTES	
☐ Cateter Venoso Central	☐ Idade Extrema(<1 ou >65 anos)
☐ Ventilação Mecânica	☐ Internamento prolongado (>7 dias)
☐ Antibioticoterapia de largo espectro	☐ Doença Hematológica
☐ Nutrição Parenteral	☐ Doença Oncológica
☐ Sonda Vesical	☐ Diabetes
☐ Corticoterapia	☐ Neutropenia
☐ Cirurgia Prévia / Abdominal ☐ S ☐ N	☐ Químio/Radioterapia
☐ Hemodiálise	☐ Imunossupressão

ANEXO B - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISAS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Detecção de resistência antifúngica as equinocandinas de isolados clínicos de *Candida parapsilosis* stricto sensu, *Candida orthopsilosis* e *Candida metapsilosis* através de espectrometria de massa.

Pesquisador: Reginaldo Gonçalves de Lima Neto

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 35762214.2.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.585.343

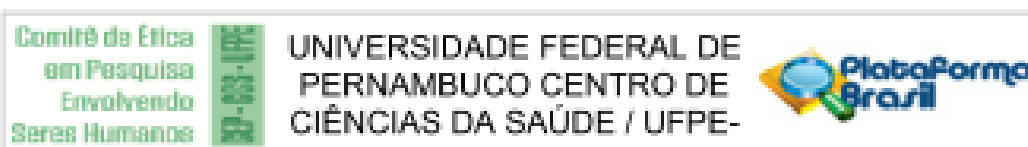
Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de Mestrado, da Pós-Graduação em Biologia de Fungos da UFPE, intitulado "Detecção de resistência antifúngica as equinocandinas de isolados clínicos de *Candida parapsilosis* stricto sensu, *Candida orthopsilosis* e *Candida metapsilosis* através de espectrometria de massa. É uma pesquisa do tipo clínico experimental e analítico com análise quantitativa relacionada ao índice de positividade de pacientes para processos patológicos de etiologia fúngica a ser diagnosticado no laboratório de micologia médica da UFPE. A aluna Ana Emilia de Medeiros Roberto, é orientada pelo Prof. Dr. Reginaldo Gonçalves de Lima-Neto e sob a co-orientação da Profª Drª Rajane Pereira Neves.

Objetivo da Pesquisa:

Diagnosticar, em pacientes internados em UTI, isolados clínicos do complexo *Candida parapsilosis* lato sensu (*Candida parapsilosis* stricto sensu, *Candida orthopsilosis* e *Candida metapsilosis*) através da técnica proteômica Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) e correlacionar sua sensibilidade/resistência às equinocandinas com mudanças no espectro proteico.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-900
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (51)2126-6588 **E-mail:** cepcos@ufpe.br



Continuação do Parecer: 1.585.343

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Adequados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Esta é uma emenda solicitando a inclusão do IMIP como instituição participante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Se pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

A emenda foi avaliada e APROVADA pelo colegiado do CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_424713_E1.pdf	08/06/2016 17:07:16		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_modificado_08_06_16.docx	08/06/2016 17:06:37	Reginaldo Gonçalves de Lima Neto	Aceito
Outros	ementa.docx	01/06/2016 21:44:50	Reginaldo Gonçalves de Lima Neto	Aceito
Outros	20160330_142729.jpg	15/04/2016 08:56:04	Reginaldo Gonçalves de Lima Neto	Aceito
Outros	Carta de Anuência Agamenon Macalhões 20.10.14.jpg	20/10/2014 22:50:15		Aceito
Outros	Carta de Anuência do SAME mod. 20.10.14.jpg	20/10/2014 22:42:47		Aceito
Outros	carta resposta ao comitê de ética e pesquisa.docx	20/10/2014 22:36:32		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto comitê de Ética modificado em 20.10.14.docx	20/10/2014 22:33:50		Aceito
Outros	Carta de Anuência PPGBF.jpg	07/09/2014 18:34:53		Aceito
Outros	CA Celene.jpg	04/09/2014		Aceito

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-900

UF: PE **Município:** RECIFE

Telefone: (81)2129-8598

E-mail: cepsos@ufpe.br

**Comitê de Ética
em Pesquisa
Envolvendo
Serres Humanos**

20.03.2014

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-**



Continuação do Parecer: 1.066/343

Outros	CA Celene.jpg	19:35:54		Aceito
Outros	CA Laboratório HC.jpg	01/08/2014 09:46:35		Aceito
Outros	Termo de Confidencialidade.jpg	28/08/2014 09:03:23		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto comitê de Ética modificado em 27.08.14.docx	27/08/2014 20:23:02		Aceito
Outros	Curriculo do Sistema de Currículos Latias (Regiane Pereira Neves).pdf	27/08/2014 20:21:48		Aceito
Outros	Curriculo do Sistema de Currículos Latias (Ana Emilia de Medeiros Roberto).pdf	27/08/2014 20:20:58		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE menores de 18 anos 12.08.2014.docx	27/08/2014 20:19:11		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE para adultos não alfabetizados ou juridicamente incapazes- 12.08.2014.docx	27/08/2014 20:18:51		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE para maiores de 18anos modificado em 12.08.2014.docx	27/08/2014 20:18:27		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE para responsável menor de 18 anos- 12.08.2014.docx	27/08/2014 20:17:57		Aceito
Folha de Rosto	Folha de rosto.jpg	12/08/2014 09:01:56		Aceito
Outros	Declaração_Mestrado.jpg.jpg	11/08/2014 12:13:39		Aceito
Outros	Curriculo do Sistema de Currículos Latias (Reginaldo Gonçalves de Lima Neto).pdf	07/08/2014 18:04:23		Aceito
Declaração da Instituição e Infraestrutura	CCIH_HC_2.pdf	07/08/2014 18:01:52		Aceito
Declaração da Instituição e Infraestrutura	CCIH_HC_1.pdf	07/08/2014 18:01:22		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

Bairro: Cidade Universitária

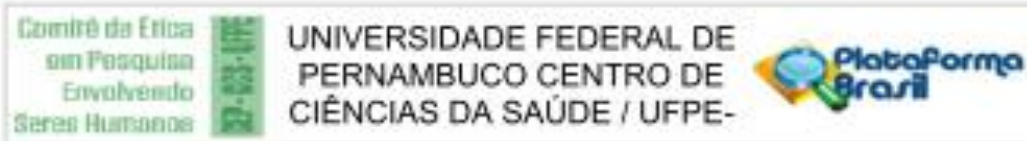
CEP: 50.740-900

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2129-8589

E-mail: cexpos@ufpe.br



Continuação do Protocolo: 1.585.343

Não

RECIFE, 13 de Junho de 2016

Assinado por:
LUCIANO TAVARES MONTENEGRO
 (Coordenador)

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepsos@ufpe.br

ANEXO C - CARTA DE ANUÊNCIA



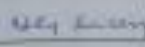


CARTA DE ANUÊNCIA

Aceitamos a realização da pesquisa intitulada "Candidemia nosocomial no Nordeste do Brasil: características epidemiológicas e fatores de risco em unidades de terapia intensiva", a ser desenvolvida pela pesquisadora Renata Baitar da Silva, fisioterapeuta do Hospital Miguel Arraes.

Ciente dos objetivos e da metodologia da pesquisa acima citada, que nos fiquem assegurados os seguintes requisitos: (i) a prévia aprovação pelo comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos, com o cumprimento das determinações éticas da Resolução 466/12 CNS; (ii) a garantia de esclarecimentos que julgamos necessários antes, durante e depois do desenvolvimento da pesquisa; (iii) que não haverá nenhuma despesa para essa Instituição que seja decorrente da participação dessa pesquisa; (iv) no caso do não cumprimento dos itens acima, a liberdade de retirarmos a anuência a qualquer momento da pesquisa, sem penalização nenhuma para essa Instituição; e, (v) o compromisso do envio do relatório final e das publicações resultantes do estudo, para essa Instituição.

Paulista, 22 de Março de 2016.



Isely Maria Lucena do Barros
Direção de Ensino e Pesquisa
Hospital Miguel Arraes



Maria Assis de Lyra
Superintendente
Hospital Miguel Arraes

Escola de Pernambuco S/A Japotele Paulista - RJ CEP: 22.450-400
 Fone: (21) 011-0615/6054 Fax: (21) 2101-0017 e-mail: coord.enp@hmal.com.br