

**Universidade de Lisboa**

Faculdade de Medicina

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas



# **Candidemia**

Revisão e Atualização

Maria Francisca Vaz Rebordão Topa

Dissertação para a obtenção do grau de  
Mestre em Medicina

Abril de 2014



**Universidade de Lisboa**

Faculdade de Medicina

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas



# **Candidemia**

Revisão e Atualização

Maria Francisca Vaz Rebordão Topa

Dissertação para a obtenção do grau de  
Mestre em Medicina

Diretora: Prof<sup>a</sup> Doutora Emília Valadas

Orientadora: Dr.<sup>a</sup> Carla Mimoso Santos

Abril de 2014



Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina, no contexto do curso de Mestrado Integrado em Medicina, realizada sob orientação científica da Dr.<sup>a</sup> Carla Mimoso Santos, Assistente Convidada da disciplina de Doenças Infecciosas na Clínica Universitária de Doenças Infecciosas, tendo como diretora a Prof. Doutora Emília Valadas.



## Agradecimentos

Terminado este trabalho, gostaria de agradecer à Dr.<sup>a</sup> Carla Santos que aceitou a responsabilidade de me assumir como sua aluna de Mestrado, pelo seu contributo, aconselhamento na escolha do tema, e pela paciência e tempo despendido ao longo dos meses de realização deste trabalho. Foi sempre, para mim, uma constante fonte de inspiração.

Agradeço igualmente a todos os que me apoiaram durante nesta etapa da minha vida, colegas e amigos.

Finalmente, um agradecimento especial aos meus avós, aos meus pais e à minha irmã, pelo indispensável apoio, incentivo e constante estímulo na conclusão deste trabalho.





## Resumo

Com o desenvolvimento de uma Medicina cada vez mais interventiva e com o aumento do número de doentes críticos e doentes imunosuprimidos, as infeções fúngicas assumem um papel cada vez mais importante na prática clínica. Os fungos do género *Candida* são os que mais frequentemente causam infeções no ser humano. Pretende-se com este trabalho rever a literatura publicada sobre candidemia, definida como a presença de *Candida* spp. no sangue, abordando-se a epidemiologia, (com especial enfoque na situação nacional), manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento e suscetibilidade aos antifúngicos. Alicerçada numa suspeita diagnóstica atempada, a terapêutica antifúngica tem impacto na mortalidade, pelo que se torna importante estar alerta para esta entidade clínica.

**Palavras-chave:** Candidemia, Infeção fúngica invasiva, *Candida albicans*, *Candida* não-*albicans*, Epidemiologia, Portugal, Fatores de risco, Diagnóstico, Suscetibilidade aos antifúngicos, Tratamento



# Abstract

With the development of a more intervenient Medicine and an increasing number of critical patients and immunocompromised patients, fungal infections have become a very important issue in clinical practice. The *Candida* type fungi are the most frequent cause of infection in humans. The main objective of this work is to revise some of the published literature about candidemia, defined as the presence of *Candida* spp. in the bloodstream, addressing the epidemiology (with special attention to the Portuguese situation), clinical features, diagnosis, treatment and antifungal susceptibility. Based on early diagnosis awareness, the antifungal treatment has impact on the mortality rates, and therefore it is of utmost importance to be alert to this clinical entity.

**Keywords:** Candidemia, Invasive fungal infection, *Candida albicans*, Non-*albicans Candida*, Epidemiology, Portugal, Risk factors, Diagnosis, Antifungal susceptibility, Treatment



# Índice

1. Introdução.....	1
2. Classificação e Etiologia .....	5
3. Epidemiologia.....	11
3.1 Global.....	11
3.2 Estados Unidos da América e Europa.....	12
3.3 Portugal .....	15
4. Patogénese .....	19
5. Apresentação Clínica .....	23
6. Fatores de Risco.....	25
7. Diagnóstico.....	29
8. Tratamento.....	33
8.1 Doentes Não-neutropénicos.....	36
8.2 Doentes Neutropénicos .....	36
8.3 Doentes com Neoplasias Hematológicas, Recetores de Transplante de Células Estaminais Hematopoiéticas.....	37
8.4 Profilaxia com Antifúngicos.....	37
8.5 Novas Perspetivas Terapêuticas .....	38
9. Conclusões.....	39
10. Bibliografia.....	43



## **Lista de Acrónimos**

**CA** – *Candida albicans*

**CDC** – *Centers for Disease Control and Prevention*

**CIM** – Concentração inibitória mínima

**CNA** - *Candida não-albicans*

**CVC** – Cateter venoso central

**ECDC** – European Centre for Disease Prevention and Control

**ESCMID** – *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*

**EUA** – Estados Unidos da América

**IDSA** – *Infectious Diseases Society of America*

**PATH** - *Prospective Antifungal Therapy*

**PCR** – *Polymerase Chain Reaction*

**SCOPE** - *Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance*

**SOAP** - *Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients*

**TCEH** – Transplante de células estaminais hematopoiéticas

**UCI** – Unidades de Cuidados Intensivos

**EPIC** - *Extended Prevalence of Infection in Intensive Care*





## **Lista de Figuras**

- Figura 1.** Microrganismos mais frequentemente isolados em infeções nosocomiais na Europa entre 2011 e 2012. ....**13**
- Figura 2.** Microrganismos mais frequentemente isolados em 218 casos de infeção da corrente sanguínea em Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) em Portugal. ....**15**



## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1.</b> Padrão de suscetibilidade de várias espécies de <i>Candida</i> pelas várias classes de antifúngicos. ....	<b>9</b>
<b>Tabela 2.</b> Estudos epidemiológicos sobre candidemia na Europa.....	<b>14</b>
<b>Tabela 3.</b> Estudos epidemiológicos sobre candidemia em Portugal.....	<b>16</b>
<b>Tabela 4.</b> Sensibilidade e especificidade de métodos de diagnóstico laboratorial de candidemia.....	<b>32</b>



# 1. Introdução

O género *Candida* constitui a causa mais comum de infeções fúngicas no ser humano.<sup>(1)</sup>

Este fungo faz parte da flora endógena do organismo humano, podendo ser encontrada na pele e nas mucosas (ex. mucosa nasal e trato gastro-intestinal). Existem cerca de cento e cinquenta espécies de *Candida* conhecidas, mas apenas um pequeno número é patogénico para o ser humano<sup>(2)</sup>, com cerca de dezassete espécies identificadas como agentes etiológicos de infeções da corrente sanguínea.<sup>(3)</sup> Tal pode ser explicado porque cerca 65% das espécies de *Candida* não têm a capacidade de crescer num ambiente que se aproxime da temperatura corporal do ser humano.<sup>(4)</sup>

Estima-se que, anualmente, ocorram um total de 46 000 infeções por *Candida* associadas aos cuidados de saúde em doentes hospitalizados nos Estados Unidos da América (EUA), sendo a quarta causa mais comum de infeções nosocomiais da corrente sanguínea.<sup>(5)</sup>

O aumento da incidência de infeções por *Candida* relaciona-se com o aumento da população idosa, o uso generalizado de dispositivos médicos intra-vasculares e o aumento do número de doentes críticos e imunosuprimidos (por exemplo, sob corticoterapia ou quimioterapia).<sup>(4,6)</sup>

Este aumento do número de infeções fúngicas invasivas faz-se acompanhar de um fenómeno de emergência de espécies mais raras. Correspondentemente, dentro do género *Candida*, tem-se assistido a uma diminuição relativa da incidência relativa de *C. albicans* e um aumento proporcional de espécies não-*albicans*, com maior resistência aos antifúngicos.<sup>(7,8)</sup> Atualmente as espécies não-*albicans* são apontadas como causadoras de 35-65% de todas as candidemias, ocorrendo mais frequentemente entre os doentes oncológicos, principalmente com neoplasias hematológicas e transplantados com células estaminais hematopoiéticas (TCEH).<sup>(9)</sup>

É importante uma identificação da espécie de *Candida* responsável pela candidemia, pois o antifungograma não é utilizado universalmente na prática clínica e as diferentes características entre as espécies permitem prever o padrão de suscetibilidade aos antifúngicos, permitindo orientar na escolha da terapêutica dirigida. Aproximadamente 30% dos doentes com candidemia por *Candida* resistente aos antifúngicos morre durante o internamento hospitalar.<sup>(6)</sup>

A mortalidade nos doentes com candidemia, para além de relacionada com a espécie de *Candida* envolvida, está também fortemente relacionada com as características do hospedeiro (ex. idade e gravidade das co-morbilidades) e aspetos relacionados com a terapêutica antifúngica (profilaxia prévia, fármaco escolhido e precocidade do seu início).<sup>(10-12)</sup>

A taxa de mortalidade para candidemia descritas na literatura é elevada, <sup>(11,13-18)</sup> variando de 5 a 71%.<sup>(12)</sup> Em estudos americanos e europeus, *Candida* spp. é o agente de infeções nosocomiais da corrente sanguínea com maior taxa de mortalidade.<sup>(5,19)</sup>

Para além de taxas de mortalidade elevadas, as infeções fúngicas invasivas associam-se a maiores custos e aumento do tempo de internamento.<sup>(18)</sup> Nos Estados Unidos, calcula-se que cada caso de infeção por *Candida* resulte em 3 a 13 dias adicionais de permanência no hospital.<sup>(6)</sup> Num estudo realizado no Reino-Unido a candidemia associou-se, em média, a um aumento do tempo de permanência em UCIs de 5,6 dias.<sup>(13)</sup>

Este trabalho, consistindo numa revisão bibliográfica, incide sobre as infeções fúngicas invasivas do género *Candida*, com particular enfoque na candidemia. Tem como objetivo apresentar os mais importantes e recentes estudos realizados sobre o tema. Para a revisão da literatura foram utilizados artigos indexados à Medline e Pubmed, utilizando como palavras-chave “candidemia”, “infeção fúngica invasiva”, “epidemiologia”, “Portugal”, “fatores de risco”, “diagnóstico”, “tratamento” e “antifúngicos”. Foram utilizados alguns filtros, tendo sido dada preferência aos artigos publicados nos últimos 5 anos.

Por se tratar de uma realidade comum e transversal a diversos serviços hospitalares (Medicina Interna, Cirurgia, Hemato-Oncologia e UCIs) e por se associar a elevada mortalidade, a atualização dos conhecimentos nesta área é uma mais-valia para todos os profissionais de saúde.

Pretende-se ainda reforçar a importância da suspeição clínica precoce da candidemia, apesar dos seus quadros inespecíficos, dado que a instituição atempada da terapêutica antifúngica tem impacto no prognóstico do paciente e nos gastos em saúde.<sup>(20)</sup>





## 2. Classificação e Etiologia

**Candidíase** é definida como infecção por fungos do género *Candida* spp. **Candidíase invasiva** é um termo que abarca a candidemia e vários tipos de candidíase com envolvimento de órgão nomeadamente, endocardite, meningite e candidíase disseminada crónica, também conhecida como candidíase hepato-esplénica.<sup>(21)</sup> **Candidemia** é definida como a presença de qualquer espécie do género *Candida* no sangue.<sup>(22)</sup> Trata-se da manifestação mais comum de candidíase invasiva,<sup>(23)</sup> sendo que, no contexto de UCIs, 2/3 dos doentes com candidíase invasiva têm candidemia.<sup>(24)</sup> A candidemia pode ser primária ou secundária. A candidemia **primária** apresenta hemoculturas positivas por *Candida*, sem evidência de infecção noutros locais do organismo, sendo que a maioria tem como foco a colonização dos cateteres intravasculares. A candidemia **secundária** tem origem na disseminação para a corrente sanguínea de infeções adquiridas noutros locais do organismo, como por exemplo peritoneu, trato urinário e feridas operatórias, e geralmente associa-se a pior prognóstico.<sup>(19)</sup>

Uma outra classificação possível baseia-se na utilização das designações candidemia da comunidade e candidemia nosocomial. **Candidemia da comunidade** define-se pela presença de uma hemocultura positiva para *Candida* colhida nos primeiros dois dias após o internamento. **Candidemia nosocomial** consiste numa infecção da corrente sanguínea inexistente no momento da hospitalização e que tem o seu início após o segundo dia de internamento. Entre 1354 episódios de candidemia, 37% foram classificados como tendo origem na comunidade e 64% como tendo origem nosocomial. *C. albicans* foi mais comum em candidemias adquiridas na comunidade do que nas nosocomiais, enquanto *C. parapsilosis* e *C. krusei* foram mais comuns em candidemias nosocomiais. *C. glabrata* e *C. tropicalis* tiveram uma incidência comparável em ambos os casos. Apesar de, inicialmente, se pensar que não haveria diferenças nos padrões de suscetibilidade aos antifúngicos entre as estirpes causadoras de candidemia da comunidade e nosocomiais,<sup>(25)</sup> dados mais recentes mostram que estirpes de *C. glabrata* nosocomiais apresentam mais resistência comparativamente às da comunidade.<sup>(21)</sup>

Por último, a candidemia pode ainda ser classificada em **monomicrobiana**, em que *Candida* spp. é o único microrganismo isolado ou **polimicrobiana**, quando, na mesma hemocultura, *Candida* spp. é um de vários agentes patogénicos isolados (juntamente com uma ou mais bactérias e, ocasionalmente, com uma ou mais estirpes de *Candida*).<sup>(19,26)</sup> Relativamente às infeções polimicrobianas, uma revisão da literatura indica que aproximadamente 25% dos doentes com candidemia têm culturas polimicrobianas e 4% têm mais do que uma espécie de *Candida* isolada em cultura.<sup>(26)</sup> Num estudo português com 117 casos de fungemia, aproximadamente 2% pacientes tinham mais do que um fungo na corrente sanguínea.<sup>(27)</sup> Um estudo espanhol refere uma taxa semelhante com, 2% dos pacientes com mais do que uma espécie de *Candida* isolada em hemocultura.<sup>(28)</sup> Num outro estudo com 226 casos de candidemia, cerca de 9% dos doentes tinham, concomitantemente, infeção da corrente sanguínea por uma bactéria.<sup>(29)</sup>

Aproximadamente 95% de todas as candidemias são causadas por quatro espécies de *Candida*: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* e *C. tropicalis*. Os restantes 5% são causados por 12 a 14 espécies diferentes, incluindo: *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. dubliniensis*, *C. rugosa*, entre outras.<sup>(3)</sup>

*Candida albicans* é um fungo polimórfico com crescimento filamentosos e com capacidade de produção de hifas.<sup>(4,30)</sup> Trata-se da espécie de *Candida* mais estudada, sendo o fungo que mais causa infeções no ser humano, com um amplo espectro de formas de apresentação.<sup>(2)</sup> A resistência aos antifúngicos é ainda raramente encontrada nesta espécie de *Candida*.<sup>(31)</sup>

*Candida tropicalis* é uma das espécies de *Candida* com maior propensão para causar infeção da corrente sanguínea e do trato urinário em doentes hospitalizados. No que se refere aos fatores de virulência salienta-se a sua adesão (maior às células epiteliais do que aos dispositivos médicos), formação de biofilmes e atividade hemolítica.<sup>(32)</sup> Trata-se de uma espécie suscetível a todas as classes de antifúngicos. Curiosamente, em ensaios *in vitro*, foi a única espécie de *Candida* em que o fluconazol demonstrou ser mais ativo do que o voriconazol.<sup>(33)</sup>

*Candida parapsilosis* é fungo que não é capaz de produzir hifas, mas consegue gerar pseudo-hifas.<sup>(4,30)</sup> Possui uma ampla distribuição na Natureza e, ao contrário de outras espécies de *Candida* (ex. *C. albicans* e *C. tropicalis*), não é um agente patogénico humano obrigatório. Também ao contrário destas duas espécies, em que a doença invasiva é geralmente precedida por colonização, e a transmissão é predominantemente vertical, no caso de *C. parapsilosis* pode não existir colonização prévia e a transmissão é principalmente horizontal, através de fontes exógenas contaminadas.<sup>(34)</sup> Trata-se do fungo mais vulgarmente encontrado nas mãos de indivíduos saudáveis, particularmente nos profissionais de saúde, possuindo uma excepcional capacidade de adesão a superfícies de dispositivos médicos, próteses ou cateteres venosos centrais (CVCs) e crescendo em soluções de nutrição parentérica.<sup>(35,36)</sup> É uma das razões de ocorrência de surtos hospitalares, aquando da partilha de fontes contaminadas (ex. aparelhos de monitorização de pressão arterial) por múltiplos doentes.<sup>(35)</sup> As infeções por esta espécie de *Candida* têm aumentado drasticamente nas últimas décadas, o que se pensa ser devido ao aumento da utilização de equinocandinas (em particular a caspofungina), para a qual esta espécie apresenta menor suscetibilidade *in vitro*.<sup>(4,37,38)</sup>

*Candida glabrata* não é um fungo polimórfico, existindo na forma de blastosporos, e tendo a particularidade de possuir um genoma haplóide, ao contrário dos genomas diplóides de *C. albicans* e da maioria das espécies de *C. não-albicans* (CNA). O diâmetro das suas células é notavelmente inferior ao das restantes espécies de *Candida*.<sup>(4,30)</sup>

Constitui uma verdadeira causa emergente de candidemia,<sup>(3,39)</sup> aumentando a sua incidência proporcionalmente à idade dos doentes.<sup>(40)</sup>

Ao contrário de *C. parapsilosis* é raramente encontrada na pele e no ambiente hospitalar, mas apenas isolada do epitélio gastro-intestinal e vaginal.<sup>(31)</sup>

Quanto à suscetibilidade aos antifúngicos, é intrinsecamente menos suscetível aos azóis e à anfotericina B comparativamente a outras espécies de *Candida*.<sup>(41)</sup> (**Tabela 1**)

Associa-se ainda a maiores custos e tempos de internamento mais prolongados comparativamente a outras espécies de *Candida*.<sup>(42)</sup>

*Candida krusei* é responsável por 2 a 3% dos casos de candidemia<sup>(39)</sup> e tem propensão para surgir em serviços onde o fluconazol é utilizado como agente de

profilaxia, de que são exemplo as enfermarias de Hematologia.<sup>(10)</sup> Trata-se de um verdadeiro organismo multirresistente, com resistência ao fluconazol e suscetibilidade diminuída à anfotericina B e à flucitosina. Apesar disso, a resistência cruzada entre os azóis não parece ser um problema entre esta espécie de *Candida*, sendo suscetível ao voriconazol e posaconazol.<sup>(3)</sup> **(Tabela 1)**

**Espécies de *Candida* mais raras**, como sejam *C. dubliniensis* e *C. lusitaniae* possuem algumas particularidades interessantes. *C. dubliniensis* está associado à utilização de drogas por via intravenosa, e a doença hepática crônica.<sup>(43)</sup> Algumas espécies (*C. inconspicua* e *C. norvegensis*) tiveram um aumento de 5 a 10 vezes de 1997 a 2007.<sup>(33)</sup>

Os casos de candidemia causada por estas espécies são menos frequentemente de origem nosocomial comparativamente com *C. albicans*. São mais comuns em doentes com neoplasia hematológica e idade inferior a 65 anos. Uma infecção por estas espécies de *Candida* não é sinónimo de doença mais grave ou com pior prognóstico.<sup>(43)</sup>

A distribuição dos vários tipos de espécies de *Candida* é diferente de acordo com a **faixa etária**.<sup>(44)</sup> *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* são mais comuns na faixa etária dos 0 aos 19 anos, sendo que *C. parapsilosis* é um agente de infecção especialmente importante entre os recém-nascidos de baixo peso.<sup>(35)</sup> *C. albicans* é mais frequente na faixa etária dos 60 aos 79 anos. *C. glabrata* e *C. krusei* são mais comuns na faixa etária dos 80 aos 99 anos.<sup>(45)</sup> Globalmente a candidemia é mais comum nos extremos da idade. A taxa de incidência é também mais elevada entre indivíduos de raça negra, não existindo uma diferença estatisticamente significativa entre indivíduos do sexo masculino e indivíduos do sexo feminino.<sup>(46)</sup> Também os padrões de resistência aos antifúngicos variam marcadamente com a idade dos doentes. *C. glabrata* demonstrou menor suscetibilidade aos antifúngicos em doentes com idades compreendidas entre os 20 e os 59 anos.<sup>(45)</sup>

**Tabela 1.** Padrão de suscetibilidade de várias espécies de *Candida* pelas várias classes de antifúngicos

	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol Posaconazol	Flucitosina	Anfotericina B	Equinocandinas
<i>Candida albicans</i>	S	S	S	S	S	S
<i>Candida tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S
<i>Candida parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S a R
<i>Canduda glabrata</i>	S-DD a R	S-DD a R	S-DD a R	S	S a I	S
<i>Candida krusei</i>	R	S-DD a R	S	I a R	S a I	S

**Legenda:** R – resistente; S – suscetível; S-DD – suscetível dose-dependente; I – com suscetibilidade reduzida

Entre as espécies não-*albicans* os perfis de suscetibilidade aos antifúngicos são variáveis. *C. krusei* e *C. glabrata* são as espécies que apresentam os valores de concentração inibitória mínima (CIM) mais elevados para os azóis, sendo que *C. krusei* é resistente ao fluconazol, um aspeto importante a ter em conta na prática clínica. Os valores de CIM mais elevados para a flucitosina e para anfotericina B registaram-se entre estirpes de *C. krusei*.<sup>(47)</sup> A resistência às equinocandinas é uma problemática crescente em *C. parapsilosis*.<sup>(28,48)</sup>



## 3. Epidemiologia

Nos últimos anos, vários estudos epidemiológicos referem o aumento do número de casos de candidemia na Europa e no resto do mundo.

### 3.1 Global

Apresentam-se de seguida três dos mais importantes programas de vigilância epidemiológica mundial sobre infeções por *Candida*, que têm fornecido importantes dados sobre epidemiologia e suscetibilidade aos antifúngicos de várias espécies de *Candida*.

O programa **ARTEMIS** é um dos maiores e mais prolongados sistemas de vigilância epidemiológica de infeções fúngicas (não exclusivamente candidemia) e respetiva suscetibilidade à terapêutica antifúngica em todo o mundo. À data de 2010 foram isoladas 256 882 estirpes de *Candida*. Ao longo de mais de 10 anos, assistiu-se a um aumento das espécies de CNA. Dentro destas, houve um aumento de *C. glabrata*, *C. tropicalis* e *C. parapsilosis*, enquanto o número de casos *C. krusei* não sofreu variações.<sup>(33)</sup>

O estudo **SENTRY** em curso desde 1997, consiste num programa de vigilância de candidemia em várias regiões geográficas (América do Norte, América Latina e Europa). Os primeiros resultados, publicados em 1999, foram especialmente importantes para demonstrar o perfil de suscetibilidade aos antifúngicos de algumas espécies de *Candida*.<sup>(49)</sup> Entre 1997 e 2000 a ordem de incidência das diferentes espécies de *Candida* foi a seguinte: *C. albicans* > *C. glabrata* > *C. parapsilosis* > *C. tropicalis* > *C. krusei*.<sup>(25,49,50)</sup> Em 2003, os resultados mostraram uma modificação, com *C. parapsilosis* a ser o segundo agente mais frequente a seguir a *C. albicans*.<sup>(51)</sup> Resultados entre 2006 e 2009 voltam novamente a referir a sequência verificada entre 1997 e 2000.<sup>(21,45,52)</sup>

O estudo **EPIC II** (*Extended Prevalence of Infection in Intensive Care II*) envolveu 13 796 doentes adultos de 75 países dos 5 continentes. O objetivo do estudo foi investigar as características de infeção nosocomial da corrente sanguínea em UCIs. Em 7087 (cerca de 51%) dos doentes foram isolados microrganismos. Destes, no total, 17% tinham espécies de *Candida*, comparativamente a 18.5% no continente europeu, onde as taxas de infeção por este agente são as mais elevadas. De salientar que, no grupo dos doentes infetados, 16% estavam a ser tratados com antifúngicos.<sup>(53)</sup> Numa análise retrospectiva do EPIC II, em que foram apenas estudados os doentes com candidemia (99 doentes), concluiu-se que *C. albicans* foi o agente mais frequente.<sup>(54)</sup>

### 3.2 Estados Unidos da América e Europa

Considerando a epidemiologia dos **Estados Unidos da América (EUA)**, dois estudos (SCOPE - *Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance* e PATH - *Prospective Antifungal Therapy*) com duração de 7 anos (1995-2000) e de aproximadamente 4 anos (2004-2008) com 1890 e 2019 casos de candidemia respetivamente mostraram que *Candida albicans* foi o agente mais frequente (em 54% e 46% dos casos respetivamente), seguido de *Candida glabrata* em ambos os estudos.<sup>(5,55)</sup>

Num trabalho de revisão de diversos estudos americanos realizados durante a década de 90, os resultados mostram que a taxa de incidência de candidemia variou de 6,0 a 24,0 casos por 100 000/ano.<sup>(44)</sup>

Para melhor entender a epidemiologia de candidemia na **Europa**, foram revistos trabalhos que transmitem uma visão global sobre a realidade da candidemia na Europa, bem como estudos realizados em países mediterrânicos (nomeadamente Espanha, França, Itália e Grécia) que, pela sua proximidade com Portugal, contribuem para uma melhor caracterização e termo de comparação com os dados da epidemiologia nacional.

Na Europa, uma revisão de vários estudos mostrou que a taxa de incidência de candidemia variou de 0,17 a 15,5 por 1000 admissões hospitalares.<sup>(23)</sup>

O agente mais frequentemente isolado de candidemia é *Candida albicans* com uma percentagem que varia de 49 a 64% entre os diversos estudos (**Tabela 2**).

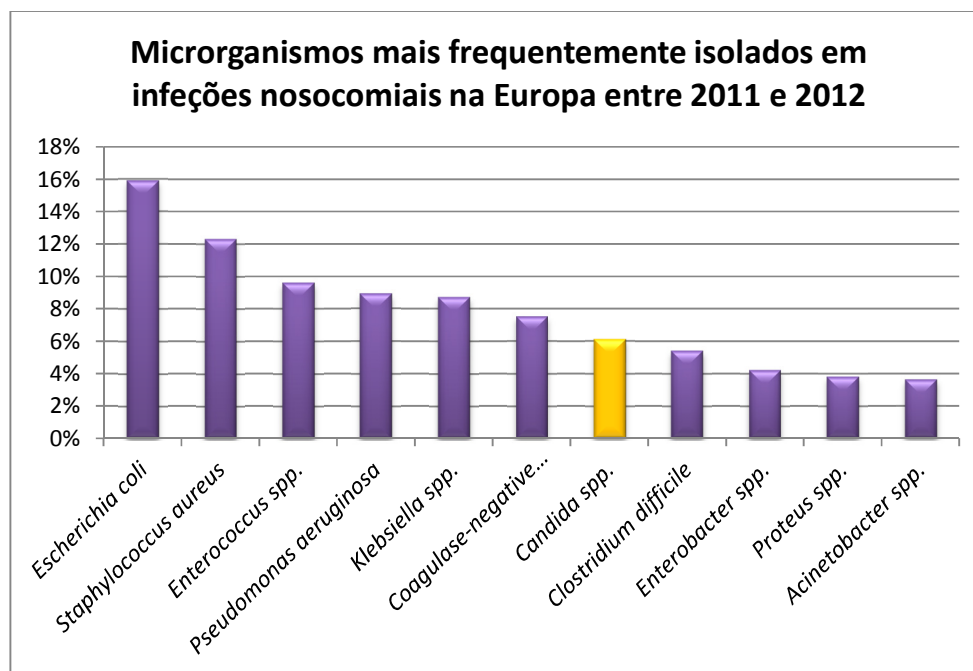
Atualmente a tendência nos países da Europa é que *Candida parapsilosis* e *Candida glabrata* sejam as espécies de *C. não-albicans* mais comuns. Enquanto alguns estudos indicam que *C. parapsilosis* é o segundo agente mais frequente a seguir a *C.*



*albicans* (15,25,28,29,56–58), tal como acontece em Portugal, outros referem que é *C. glabrata*.<sup>(17,24,40)</sup>

Num dos principais e mais recentes estudos realizados, *Candida* ocupava o quarto lugar entre os agentes responsáveis por infeção nosocomial da corrente sanguínea em UCIs e o segundo lugar na taxa de mortalidade a seguir à infeção por *P. aeruginosa*.<sup>(19)</sup>

Destacam-se dois estudos que, pelas suas características globais, não foram incluídos na Tabela 2. O estudo SOAP (*Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients*), um estudo europeu composto 1177 casos de sépsis (incluindo 69 casos de 6 centros médicos portugueses onde, curiosamente, se registaram as maiores taxas de sépsis e sépsis grave), mostrou que *Candida albicans* é responsável por 13% dos casos e *Candida* não-*albicans* é responsável por 4%.<sup>(59)</sup>



**Figura 1.** Microrganismos mais frequentemente isolados em infeções nosocomiais na Europa entre 2011 e 2012. (Adaptado de ECDC. Annual epidemiological report: Reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data. 2013 [Online] <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/annual-epidemiological-report-2013.pdf>, acesso a 02-01-2014).

**Tabela 2.** Estudos epidemiológicos sobre candidemia na Europa.

	Nº de isolamentos em hemocultura	Local	Duração	Agente mais isolado	Segundo agente mais isolado	Taxa de incidência
(61)	433	Hospital de Barcelona	15 anos (1994-2008)	<i>Candida albicans</i> (49%)	<i>Candida parapsilosis</i>	NA
(17)	1942	Instituições de saúde na Europa	3 anos (1997-1999)	<i>Candida albicans</i> (56%)	<i>Candida glabrata</i>	0,7 a 2,0 por 1000 admissões hospitalares
(25)	302	Instituições de saúde na Europa	3 anos (1997-1999)	<i>Candida albicans</i> (58%)	<i>Candida parapsilosis</i>	NA
(40)	2089	107 Instituições de saúde em 7 países europeus	3 anos e 3 meses (1997-1999)	<i>Candida albicans</i> (56%)	<i>Candida glabrata</i>	0,20 a 0,38 por 1000 admissões hospitalares
(57)	438	Hospital universitário de Patras (Grécia)	11 anos (1998-2008)	<i>Candida albicans</i> (64%)	<i>Candida parapsilosis</i>	NA
(28)	345	14 Hospitais de Barcelona	2 anos (2002-2003)	<i>Candida albicans</i> (51%)	<i>Candida parapsilosis</i>	NA
(29)	226	Hospital universitário de Sevilha	6 anos e 5 meses (2004-2009)	<i>Candida albicans</i> (47%)	<i>Candida parapsilosis</i>	NA
(24)	184*	180 UCIs em França	8 meses (2005-2006)	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	NA
(19)	389*	UCIs da Alemanha	6 anos (2006-2011)	<i>Candida albicans</i>	NA	0,24 a 0,37 casos de fungemia por 1000 doentes
(58)	462	UCIs de Itália	2 anos (2007-2008)	<i>Candida albicans</i> (49%)	<i>Candida parapsilosis</i>	NA
(15)	984	40 Hospitais terciários em Espanha	1 ano (2008-2009)	<i>Candida albicans</i> (49%)	<i>Candida parapsilosis</i>	1,09 por 1000 admissões hospitalares
(56)	348	Hospital universitário de San Marino (Itália)	3 anos (2008-2010)	<i>Candida albicans</i> (50%)	<i>Candida parapsilosis</i>	1,73 por 1000 admissões hospitalares

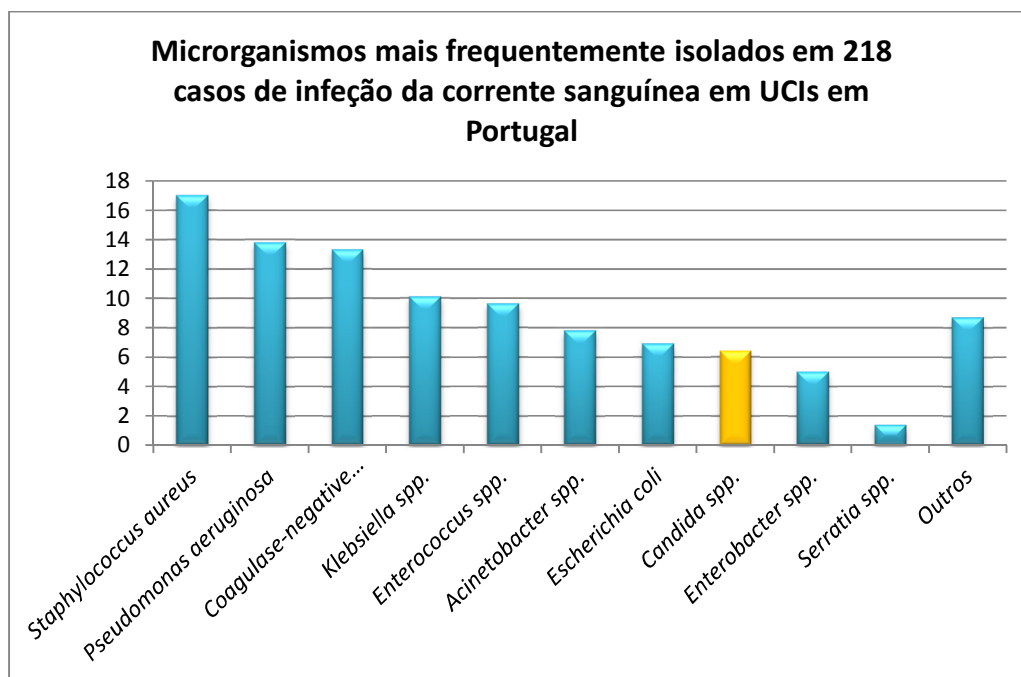
**Legenda:** NA – não avaliado

\*Estes estudos não se referem a número de isolamentos em hemoculturas, mas antes ao número de doentes com candidemia incluídos.

Considerando o relatório do *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) referente a um total de 15 000 infeções nosocomiais, *Candida* spp. foi o 7º microrganismo mais frequentemente isolado (**Figura 1**), sendo o 5º agente mais comum em infeções da corrente sanguínea (8,5% do total) em UCIs.<sup>(60)</sup>

### 3.3 Portugal

No relatório da ECDC sobre infeções associadas aos cuidados de saúde, publicado em 2013, consta que, num total de 218 casos de infeção da corrente sanguínea relatados em Portugal, *Candida* spp. era o 8º agente mais comum (**Figura 2**). Consta neste relatório que Portugal foi o país do estudo com maior taxa de utilização de CVC<sup>(6)</sup>, que, como será abordado mais à frente, é um dos fatores de risco independentes para candidemia.<sup>(60)</sup>



**Figura 2.** Microrganismos mais frequentemente isolados em 218 casos de infeção da corrente sanguínea em UCIs em Portugal. (Adaptado de ECDC. Annual epidemiological report: Reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data. 2013 [Online] <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/annual-epidemiological-report-2013.pdf>, acesso a 02-01-2014).

**Tabela 3.** Estudos epidemiológicos sobre candidemia em Portugal.

	Nº de isolamentos em hemocultura	Local	Duração	Agente mais isolado	Segundo agente mais isolado	Taxa de incidência
(39)	28	Hospital de Coimbra	10 anos (1992-2001)	<i>Candida albicans</i> (43%)	<i>Candida parapsilosis</i>	NA
(25)	39	Desconhecido	3 anos (1997-1999)	<i>Candida albicans</i> (46%)	NA	NA
(16)	119	Instituto Português de Oncologia de Lisboa	6 anos (2002-2007)	<i>Candida albicans</i> (49%)	<i>Candida parapsilosis</i>	2,02 por 1000 admissões hospitalares
(63)	36	Centro Hospitalar de Coimbra	4 anos (2003-2006)	<i>Candida albicans</i> (61%)	<i>Candida parapsilosis</i>	4,4 por 1000 pessoas/ano
(27)	117*	Hospital de São João	1 ano (2004)	<i>Candida albicans</i> (35%)	<i>Candida parapsilosis</i>	2,7 casos por 1000 admissões hospitalares

**Legenda:** NA – não avaliado

\*Este estudo não se refere ao número de isolamentos em hemoculturas, mas antes ao número de doentes com fungemia.

A literatura sobre epidemiologia de candidemia em Portugal é escassa, e os estudos disponíveis, na globalidade, apresentam amostras pequenas, sendo a maioria referentes a números de isolamentos de *Candida* em hemoculturas e não a número de doentes com infeção por *Candida*. Por outro lado, em poucos estudos, foram calculadas as taxas de incidência, impossibilitando uma análise comparativa. Geograficamente, a maioria dos estudos foram realizados no Norte do País, não tendo sido encontrados estudos publicados em hospitais do sul de Portugal.

Alguns aspetos são consensuais entre os vários estudos, nomeadamente o facto de *C. parapsilosis* ser a segunda espécie de *Candida* mais frequentemente isolada em hemocultura. A percentagem de casos de candidemia atribuídos a *Candida albicans* variou entre 43 e 61% nos estudos contemplando o número de isolamentos de *Candida* spp.. No único estudo português que teve em conta o número de doentes (e não o número de isolamentos), *Candida albicans* foi responsável por 35% dos casos de fungemia (**Tabela 3**).

Apenas dois estudos portugueses fazem referência à taxa de mortalidade. Um refere que a taxa de mortalidade atribuída à fungemia é de 39,3%<sup>(27)</sup> e outro indica que a mortalidade atribuída à candidemia foi de 31,9%.<sup>(16)</sup>

No que se refere aos perfis de suscetibilidade aos antifúngicos, só alguns estudos apresentam informações neste campo. No maior estudo encontrado em Portugal, referente a 117 casos de fungemia efetuado no Hospital de São João, no Porto, em 2004, detetou-se uma elevada taxa de resistência ao fluconazol (15%), principalmente à custa de *C. tropicalis*.<sup>(27)</sup> Avaliando especificamente a suscetibilidade aos antifúngicos de *C. parapsilosis*, um estudo realizado no Hospital de São João, no Porto, realizado durante 4 anos, onde foram isoladas 160 estirpes desta espécie, refere suscetibilidade diminuída/resistência ao fluconazol em 6% dos casos, com algumas estirpes apresentando resistência aos azóis e à anfotericina B.<sup>(48)</sup> O estudo ARTEMIS incluiu 754 casos de *Candida* isolados em hospitais portugueses, tendo-se avaliado a suscetibilidade a dois antifúngicos do grupo dos azóis (fluconazol e voriconazol). Calculou-se que taxa de resistência ao fluconazol que era de 2,7% para *C. albicans* e de 4,3% para *C. glabrata*. Considerando o voriconazol, observou-se uma taxa de resistência de 1,7% para *C. albicans* e de 1,4% para *C. glabrata*.<sup>(62)</sup>



## 4. Patogénese

Vários autores conseguiram identificar os **fatores de virulência** responsáveis pela patogenicidade por microrganismos do género *Candida*. Exemplos destes fatores são a formação de biofilmes (conjunto de fungos envolvidos numa matriz extracelular por eles produzida que confere tolerância à resposta imune do hospedeiro e à terapêutica antifúngica), adesão, secreção de enzimas degradativas (nomeadamente proteases, fosfolipases e hemolisinas) e alterações morfológicas.<sup>(3,4,30,64)</sup>

Num estudo onde foi avaliada a produção de fosfolipase e protease ácida, verificou-se que 100% das estirpes de *C. albicans* exibiam produção de fosfolipase e 48% exibiam produção de protease ácida. No entanto, não foi encontrada associação entre a produção destas enzimas e a suscetibilidade à terapêutica antifúngica.<sup>(65)</sup>

Para que *Candida* passe de um microrganismo comensal inócuo para um agente de infeção oportunista, contribuem não só os fatores de virulência, mas, principalmente, alterações no sistema imunitário do hospedeiro.<sup>(66)</sup> Em episódios recorrentes de infeção por *Candida albicans* envolvendo a mesma estirpe, demonstrou-se que existe uma progressiva atenuação da virulência, devido à contínua atuação dos mecanismos de defesa do hospedeiro.<sup>(67)</sup>

As três principais portas de entrada para disseminação de *Candida* para a corrente sanguínea são a barreira mucosa do trato gastro-intestinal, cateteres intravasculares e focos localizados de infeção (ex. pielonefrite).<sup>(68)</sup>

Sabe-se que a colonização é importante na patogénese, constituindo um importante fator preditor de candidemia. De facto, apesar de, isoladamente, não indicar quais os doentes que irão desenvolver candidemia, esta é muito rara em doentes que não se encontram colonizados por *Candida*.<sup>(69,70)</sup>

Com recurso a técnicas de *Polymerase Chain Reaction* (PCR), demonstrou-se uma elevada similaridade entre estirpes de *Candida albicans* colonizadoras e estirpes causadoras de infeção, sugerindo que a colonização é um fator predisponente para o desenvolvimento da infeção. Os mesmos autores concluíram que a recorrência de fungemia pela mesma estirpe é provavelmente o resultado de falência da terapêutica antifúngica.<sup>(71)</sup>

Quando são encontradas estirpes geneticamente iguais em vários doentes da mesma unidade hospitalar, a origem nosocomial é uma forte possibilidade. Numa mesma unidade hospitalar, observou-se um aumento dos valores de CIM ao longo do tempo, sugerindo existirem estirpes endémicas do hospital que foram desenvolvendo mecanismos de resistência aos antifúngicos.<sup>(71)</sup> Estas conclusões tornam-se especialmente importantes no caso de *C. parapsilosis*, pela sua transmissão exógena e envolvimento em surtos hospitalares.

No sentido de entender o papel da colonização por *Candida* no aparecimento de candidemia, um grupo de investigadores colheu amostras de diversos produtos biológicos de vários locais do organismo. Numa elevada proporção de doentes verificou-se que os clones moleculares envolvidos no processo de colonização e no processo de infeção eram os mesmos. Enquanto *C. albicans* foi mais frequentemente isolada da orofaringe e recto, no caso de *C. parapsilosis*, o seu isolamento foi sobretudo a partir de cateteres. Através de métodos moleculares concluiu-se que a provável origem da candidemia por *C. albicans* é gastro-intestinal e que a candidemia por *C. parapsilosis* é de origem exógena.<sup>(69)</sup> Reforçando este facto, um estudo mostrou que a taxa de colonização foi de 88% para *C. albicans*, mas no caso de *C. parapsilosis* foi de apenas 11%, mostrando que a colonização tem uma importância diferente entre as várias espécies de *Candida*.<sup>(70)</sup>

Estas publicações vêm corroborar um trabalho de revisão que analisou 203 outros estudos sobre o tema e que refere que a colonização gastro-intestinal por *Candida*, para além de constituir um bom preditor de candidemia subsequente, geralmente precede os casos de disseminação hematogénica. Os estudos que defendem a origem cutânea da candidemia mostraram-se incompletos, carecendo de evidência científica.<sup>(34)</sup>

Em doentes críticos não-neutropénicos internados em UCIs, auferiu-se que 52% dos doentes estavam colonizados por *Candida* e que, destes, cerca de 6% desenvolveram infeção.<sup>(14)</sup> Num outro estudo verificou-se que 88% dos doentes diagnosticados com candidemia estavam colonizados por *Candida* em mais do que um local anatómico e, destes, a maioria tinha as mesmas espécies causadoras de infeção.<sup>(70)</sup>

Em doentes críticos cirúrgicos, a presença de *Candida* na urina, secreções do trato respiratório e conteúdo do reto/ostomias, relaciona-se com uma maior probabilidade de desenvolvimento de candidíase invasiva.<sup>(72)</sup>

A propósito da colonização, elemento-chave na patogénese da candidemia, é importante referir o significado da presença de ***Candida spp. nas secreções das vias***



**respiratórias.** Num estudo onde foram realizadas 232 autópsias de doentes falecidos em UCIs verificou-se que 58% destes tinha evidência histopatológica de pneumonia. No entanto, em nenhum doente, o género *Candida* spp. foi identificado como agente etiológico, mesmo apesar de existirem situações de colonização documentadas em alguns doentes. Sendo *Candida* spp. um agente que pode integrar a flora comensal do organismo humano, a mesma é isolada frequentemente na expetoração de profissionais de saúde e na maioria dos doentes internados recebendo antibioticoterapia, sem significado patológico, pelo que o seu isolamento nas secreções das vias respiratórias deve ser alvo de uma cautelosa valorização.<sup>(73)</sup> A presença de *Candida* spp. em secreções do trato respiratório não deve constituir uma indicação para se iniciar tratamento antifúngico. De facto, a invasão do tecido pulmonar por *Candida* spp. é um evento extremamente raro e, por esta razão, a sua descoberta deve ser primeiramente interpretado como uma colonização e eventual fator de risco para candidemia e não como uma pneumonia por *Candida*.<sup>(73)</sup>

A **candidúria** é comum nos doentes hospitalizados, principalmente nos que se encontram algaliados.<sup>(68)</sup> Estudos mostram que a candidúria é um fator de risco independente para a mortalidade num grupo de doentes críticos cirúrgicos.<sup>(72)</sup> A presença de candidúria correlaciona-se positivamente com colonização por *Candida* e, conseqüentemente, com maior risco de candidemia.<sup>(74)</sup> Enquanto alguns autores se mostram a favor da intervenção terapêutica<sup>(74)</sup>, outros desaconselham-na por não ter impacto na redução da taxa de recorrência ou número de complicações.<sup>(75)</sup> Apesar de a maioria dos doentes com candidúria ser assintomática, uroculturas positivas em doentes que não se encontrem algaliados, onde se verifique um crescimento de  $> 1 \times 10^4$  CFU/ml devem levantar a suspeita de infeção.<sup>(76)</sup>



## 5. Apresentação clínica

*Candida* é responsável por quadros de infeção que vão desde o atingimento mucocutâneo isolado, até casos de doença invasiva com disseminação multiorgânica.<sup>(1)</sup>

A apresentação clínica de candidemia depende das características dos doentes, podendo ir desde a ausência de sintomas específicos até ao choque séptico.<sup>(77)</sup> Alguns autores afirmam que a febre é a manifestação clínica mais frequente de candidemia.<sup>(15)</sup> De facto, doentes com febre de origem indeterminada têm uma elevada probabilidade de possuírem uma infeção da corrente sanguínea por fungos.<sup>(63)</sup>

A forma de apresentação clínica dos doentes com doença invasiva por *C. albicans* e doença invasiva por espécies de *C. não-albicans* é indistinguível.<sup>(31)</sup>



## 6. Fatores de risco

Os fatores de risco mais importantes para infecção invasiva por *Candida* incluem: cirurgia abdominal prévia, antibioticoterapia de largo espectro, cateteres intravasculares, próteses e outros dispositivos implantáveis, nutrição parentérica, hemodiálise, terapêutica imunossupressora (incluindo corticoesteróides), neutropénia, lesão renal aguda, diabetes, transplante e pancreatite.<sup>(1,77-79)</sup>

Os **doentes cirúrgicos** são também um grupo de elevada suscetibilidade para candidemia. Numa revisão sistemática, em cinco de sete estudos incluídos, foi encontrada uma associação significativa entre cirurgia e infecção fúngica invasiva.<sup>(79)</sup> Num estudo europeu de grandes dimensões, a condição mais frequentemente associada a candidemia foi precisamente a cirurgia destacando-se, dentro desta, a cirurgia abdominal<sup>(77)</sup>. São doentes que geralmente possuem cateteres intravasculares e que, com uma elevada frequência, recebem antibioticoterapia.<sup>(40)</sup>

Outro dos fatores de risco mais importantes para candidemia é a **exposição recente a antibióticos e antifúngicos**. Está descrito que mais de 90% dos doentes recebem tratamento com, pelo menos, um antibiótico nos trinta dias que antecederam o início da candidemia, com uma média de três tipos de antibióticos diferentes.<sup>(80)</sup> A exposição prévia ao fluconazol ou à caspofungina, favorece não só a emergência de espécies de CNA, como constitui um fator de risco independente para infecções por espécies de *Candida* com suscetibilidade reduzida a estes fármacos.<sup>(81)</sup> A exposição ao fluconazol é um fator de risco mais elevado para candidemia por *C. não-albicans* do que por candidemia por *C. albicans*.<sup>(82)</sup> Demonstrou-se, por exemplo, que episódios de candidemia por *C. glabrata* estão associados a exposição recente à cefipima, linezolid, metronidazol e fluconazol.<sup>(83)</sup> Um outro estudo afirma que a candidemia nosocomial causada por *C. glabrata* ou *C. krusei* tem como fator de risco a exposição recente à vancomicina e piperacilina-tazobactam. Para a candidemia por *C. albicans* não foi identificado nenhum antibiótico que constitua fator de risco.<sup>(84)</sup>

Nos doentes com **dispositivos cardiológicos implantáveis**, nos quais 1/5 das infeções associadas são devidas a fungos, regista-se uma taxa de mortalidade muito elevada (entre 71% e 91%).<sup>(85,86)</sup> A restrição do uso de nutrição parentérica total pode ajudar a reduzir a sua incidência.<sup>(86)</sup> Num grupo de 117 doentes com estes dispositivos, a taxa de candidemia foi de 6%. *Candida* foi o segundo agente mais comum, apenas precedida por *Staphylococcus* spp.<sup>(87)</sup> Mais de 70% dos casos de *Candida* pertenciam à espécie *C. parapsilosis*.<sup>(85)</sup>

A **nutrição parentérica** constitui um fator de risco na medida em que, as suas altas concentrações de glicose favorecem um rápido crescimento de *Candida*.<sup>(35)</sup> Trata-se de um fator de risco mais elevado para candidemia por *C. albicans* do que para candidemia por CNA.<sup>(82)</sup>

A **patologia oncológica** comporta-se como outro fator de risco importante para candidemia. A distribuição das espécies de *Candida* é diferente neste grupo de doentes. Nos doentes com tumores sólidos (principalmente gastro-intestinais, genitourinários e da mama) predominou CA, e em doentes com neoplasias hematológicas, as espécies de CNA constituíram a maioria.<sup>(16)</sup> Um estudo mostrou que, entre os doentes com neoplasias hematológicas, 48% tinham leucemia aguda.<sup>(40)</sup> Enquanto casos fatais de candidemia por *C. albicans* são mais comuns em doentes com idade  $\geq 65$  anos, casos fatais de candidemia por *C. não-albicans* são mais típicos em doentes oncológicos submetidos a quimioterapia.<sup>(88)</sup>

Sabe-se que o nível de colonização por *Candida* na mucosa bucal é superior entre os **doentes diabéticos**. Existe uma correlação positiva entre a glicémia e o nível de colonização, sendo esta última superior nos diabéticos tipo 1 em comparação com os diabéticos tipo 2. Para além disso, os doentes diabéticos com *Candida* apresentam uma maior taxa de resistência aos antifúngicos do grupo dos azóis.<sup>(89)</sup>

Falando especificamente dos **doentes internados em UCIs**, sabe-se que os fatores de risco independentes associados a infeção por *Candida* em doentes não-neutropénicos internados por mais de sete dias foram sépsis, colonização multifocal por *Candida*, cirurgia e nutrição parentérica total.<sup>(14)</sup> Em doentes com sépsis grave, os fatores de risco para infeção fúngica identificados foram: ventilação mecânica com duração superior a

três dias, algaliação com duração superior a três dias, índice de APACHE II elevado e infecção bacteriana concomitante.<sup>(18)</sup>

Vários trabalhos foram também desenvolvidos na tentativa de apurar quais os fatores de risco associados especificamente a espécies de ***Candida resistente ao fluconazol***. Um dos estudos indica que os fatores de risco independentes são neutropenia, doença renal crónica e exposição prévia ao fluconazol (este último não constitui um fator preditor apenas em *C. albicans*).<sup>(29)</sup> Nos doentes oncológicos, os fatores de risco para candidemia por estirpes resistentes ao fluconazol são a exposição prévia a azóis e cirurgia do trato gastro-intestinal.<sup>(90)</sup>





## 7. Diagnóstico

Uma infecção fúngica invasiva **provada** requer a presença de elementos fúngicos nos tecidos e fluidos normalmente estéreis.<sup>(91,92)</sup> A candidemia é sempre uma infecção fúngica invasiva provada. Uma infecção fúngica invasiva **provável** requer a presença fatores do hospedeiro, manifestações clínicas e evidência micológica (presença de elementos leveduriformes em tecidos habitualmente não estéreis e testes serológicos positivos). Uma infecção fúngica invasiva **possível** inclui a presença de fatores do hospedeiro, evidência clínica consistente, mas ausência de evidência micológica.<sup>(91)</sup>

A evidência micológica observada através de exame direto ou cultural de amostras de possíveis locais de colonização de *Candida* (ex. expectoração) apenas permite suportar o diagnóstico de infecção fúngica invasiva por *Candida*, nunca prová-la.<sup>(92)</sup>

Para um correto diagnóstico de candidíase invasiva, é primordial distinguir os doentes que se encontram colonizados dos que se encontram realmente infetados por *Candida*. Com esse intuito, foram desenvolvidos vários índices que permitem prever quais os doentes que necessitam de terapêutica antifúngica.

A **colonização** é definida como a presença de *Candida* spp. em número de três ou mais amostras colhidas a partir do mesmo ou diferentes locais do organismo, em, pelo menos, dois dias consecutivos de rastreio. Na década de 90, Pittet e colaboradores desenvolveram um **índice de colonização**, calculado como a razão entre o número de locais com culturas positivas e o número total de locais de onde foram colhidas amostras.<sup>(93)</sup> Alguns estudos sugerem um *cut-off* para distinguir entre colonização e candidíase invasiva seja 0.5.<sup>(94)</sup>

Em 2006, um grupo de investigadores espanhóis, conseguiu identificar quatro fatores preditores de infecção invasiva por *Candida* em doentes não-neutropénicos, elaborando o “***Candida score***”, através do qual se atribui uma pontuação que pretende identificar os casos de infecção. *Candida score* não é mais do que uma fórmula calculada do seguinte modo: nutrição parentérica total  $\times 1$  + cirurgia  $\times 1$  + colonização multifocal por *Candida*  $\times 1$  + sépsis grave  $\times 2$ . Para cada uma das variáveis: se presente corresponde

a 1 e se ausente corresponde a 0. O *cut-off* para distinguir entre colonização e candidíase invasiva é 2.5, pelo que os doentes cujo valor de *Candida score* seja superior a este limite, irão beneficiar de terapêutica antifúngica.<sup>(95)</sup> Em 2009, os mesmos autores, demonstraram uma associação estatisticamente significativa entre a pontuação do *Candida score* e a taxa de infeções invasivas por *Candida*. Trata-se pois de uma ferramenta útil para diferenciar doentes de UCIs que irão beneficiar da administração de terapêutica antifúngica daqueles em que a candidíase invasiva é altamente improvável.<sup>(96)</sup>

Sendo a candidemia definida como a presença de qualquer espécie do género *Candida* no sangue, tratando-se sempre de uma infeção fúngica provada (como será discutido adiante), as **hemoculturas** tornam-se essenciais para o seu diagnóstico. Apesar disso, alguns autores mostram que podem ser negativas numa elevada percentagem de casos ou que podem tornar-se positivas muito tardiamente.<sup>(76)</sup>

É recomendada a realização de três hemoculturas, sendo que a quantidade de sangue colhida aconselhada para doentes adultos é de 40 a 60 ml.<sup>(22)</sup>

A sensibilidade para a deteção de *Candida* por hemocultura é de 50-75% (**Tabela 4**), sendo mais reduzida em doentes neutropénicos ou doentes sob administração de terapêutica antifúngica.<sup>(22)</sup>

O tempo de positivação das hemoculturas é diferente entre as várias espécies de *Candida*, sendo significativamente mais curto para *C. tropicalis* e mais longo para *C. glabrata*.<sup>(97)</sup>

Considerando o diagnóstico por **testes serológicos**, podem ser pesquisados antígenos e anticorpos de *Candida* spp.

Os dois principais **antígenos** de *Candida* são o mannan e (1→3)-β-D-glucano.<sup>(76,98)</sup>

O **mannan** é um antígeno polissacárido altamente imunogénico que se encontra presente na parede celular dos fungos, incluindo *Candida* spp. O mannan é rapidamente eliminado de circulação, o que faz com que esteja presente em baixas concentrações, pelo que se torna necessária a obtenção de múltiplas amostras de plasma, para uma correto doseamento.<sup>(76,98)</sup>

O **(1→3)-β-D-glucano** é um componente da parede celular utilizado como marcador serológico em fungos do género *Candida* spp.<sup>(76)</sup>

Uma única pesquisa do (1→3)-β-D-glucano em doentes em estadio inicial de sépsis (realizada isoladamente ou em combinação com o “*Candida* score”) pode orientar a decisão de se avançar ou não com terapêutica antifúngica.<sup>(94)</sup> Em doentes com neoplasias hematológicas, dois testes positivos para (1→3)-β-D-glucano consecutivos têm uma elevada especificidade.<sup>(68)</sup>

Uma das vantagens da sua utilização é que a sua sensibilidade não é afetada pela terapêutica antifúngica empírica.<sup>(99)</sup> No entanto, determinados fatores influenciam os níveis de (1→3)-β-D-glucano, como seja administração de albumina, imunoglobulina intravenosa e a hemodiálise. Também a condição dos doentes pode ter interferência: doentes com maior tempo de permanência em UCIs têm níveis mais elevados, enquanto doentes com neoplasias hematológicas ou recetores de TCEH têm níveis mais baixos.<sup>(99)</sup> Note-se que níveis persistentemente elevados podem realmente in a presença de uma infeção fúngica invasiva.<sup>(100)</sup>

Dado que a sua uso isolado tem um reduzido suporte científico<sup>(68)</sup>, é necessário combinar o valor de (1→3)-β-D-glucano com dados clínicos, imagiológicos e microbiológicos.<sup>(101)</sup>

Dentro do grupo dos **anticorpos**, destaca-se o anti-mannan, produzido no contexto de resposta humoral do hospedeiro aos epitopos do mannan.<sup>(98)</sup> As principais desvantagens da pesquisa de anticorpos contra *Candida* são os falsos positivos em indivíduos saudáveis colonizados por este agente e os falsos negativos em doentes imunosuprimidos.<sup>(76)</sup> Nestes últimos, a deteção de anticorpos é pouco útil, porque são produzidos em reduzida quantidade, mas, em contrapartida, verifica-se um excesso relativo de antigenémia, pelo que a deteção de antigénios é uma estratégia alternativa.<sup>(76)</sup>

A **PCR (*Polymerase Chain Reaction*)** surgiu recentemente como um importante teste de diagnóstico molecular de candidemia, importante na distinção genética das várias espécies de *Candida*. Numa meta-análise recentemente publicada, a PCR revelou ter uma especificidade de 90% e uma sensibilidade superior a 85%, que demonstrou a sua aplicabilidade na prática clínica (**Tabela 4**).<sup>(102)</sup> Em combinação com as hemoculturas, a PCR melhora a deteção do agente em doentes com febre persistente apesar da antibioticoterapia.<sup>(103)</sup> De facto, ainda que as hemoculturas continuem a ser

indispensáveis no diagnóstico de candidemia, a realização de *real-time* PCR permite a detecção de *Candida* em circulação cerca de 3 dias mais cedo do que as hemoculturas, permitindo uma instituição mais precoce da terapêutica antifúngica.<sup>(104)</sup>

**Tabela 4.** Sensibilidade e especificidade de métodos de diagnóstico

	Sensibilidade	Especificidade
<b><i>Candida score</i></b>	81% <sup>(95)</sup>	74% <sup>(95)</sup>
<b>Antigénios mannan</b>	58% <sup>(105)</sup>	93% <sup>(105)</sup>
<b>Anticorpos anti-mannan</b>	59% <sup>(105)</sup>	83% <sup>(105)</sup>
<b>Mannan + anti-mannan</b>	80%-83% <sup>(22,105)</sup>	85%-86% <sup>(22,105)</sup>
<b>(1→3)-β-D-glucano</b>	> 65% <sup>(22)</sup>	> 80% <sup>(22)</sup>
<b>PCR</b>	> 85% <sup>(102)</sup>	90% <sup>(102)</sup>
<b><i>Real-time</i> PCR</b>	87% <sup>(106)</sup>	100% <sup>(106)</sup>
<b>Hemocultura</b>	50-75% <sup>(22)</sup>	

## 8. Tratamento

O tratamento antifúngico adequado é fundamental na candidemia.

É necessário ter em atenção a necessidade de otimização da terapêutica antifúngica, pois não é desprezível o número de doentes se encontram medicados com doses subóptimas de fármacos antifúngicos.<sup>(10)</sup>

A terapêutica designada **profilática** consiste na administração de tratamento antifúngico em doentes sem evidência clínica de infeção.<sup>(77)</sup> A terapêutica designada **empírica** é utilizada em doentes com risco de candidíase invasiva que se encontrem persistentemente febris, mas sem evidência microbiológica de infeção. Embora estudos nesta área tenham algumas limitações, é relativamente consensual que existe um benefício na redução na mortalidade com a terapêutica empírica. A terapêutica designada **pré-emptiva** é utilizada perante evidência microbiológica (ex. deteção serológica do 1,3- $\beta$ -glucano), mas ausência de prova de infeção fúngica invasiva. A terapêutica designada **dirigida** é utilizada quando existe candidemia comprovada em, pelo menos uma hemocultura positiva, ainda que, em raros casos, o paciente possa estar assintomático.<sup>(68)</sup>

A **resistência aos antifúngicos** pode ser **intrínseca ou primária e adquirida ou secundária**. Enquanto na **resistência primária**, os fungos são intrinsecamente resistentes aos antifúngicos, a **resistência secundária** ocorre em microrganismos inicialmente suscetíveis que, na sequência de exposição a antifúngicos, adquiriram características genéticas que os tornaram resistentes.<sup>(107)</sup>

Num relatório sobre resistências aos antimicrobianos elaborado pelo *Centers of Diseases Control and Prevention* (CDC) nos E.U.A são estimados 3400 casos anuais de *Candida* resistente ao fluconazol e 220 casos de morte por ano atribuídos a esta causa.<sup>(6)</sup>

A suscetibilidade ao fluconazol deve ser testada laboratorialmente perante estirpes de *C. glabrata* (isoladas da corrente sanguínea ou de locais estéreis), espécies de *Candida* não respondedoras à terapêutica antifúngica ou espécies em que a resistência a antifúngicos do grupo dos azóis é fortemente suspeita.<sup>(1)</sup>

A escolha correta de um antifúngico em primeira linha é decisiva para os doentes. A alteração da terapêutica para antifúngicos de 2ª linha está relacionada com um aumento

dos custos e do tempo de internamento. É necessário que a escolha dos fármacos em 1ª linha seja bem ponderada.<sup>(108)</sup>

Para o tratamento das infeções invasivas por *Candida* spp. existem disponíveis no mercado agentes sistémicos de quatro grandes grupos farmacológicos: os polienos, da qual faz parte a anfotericina B (liga-se ao ergosterol, causando alterações da membrana celular), os azóis (inibem a síntese do ergosterol), a flucitosina (inibe a síntese proteica e do DNA) e as equinocandinas (que impede a síntese do 1→3-β-D-glucano).<sup>(1,4,107,109)</sup>

Os **azóis** são um grupo de fármacos fungistáticos sintéticos.<sup>(61,77)</sup> Dentro deste grupo, o fluconazol é o agente mais frequentemente utilizado na profilaxia e no tratamento da candidemia.<sup>(110)</sup> Outros exemplos de azóis são: itraconazol, voriconazol e posaconazol.<sup>(1)</sup>

Os antifúngicos deste grupo em que se verificou uma maior taxa de resistência foram o fluconazol e o itraconazol.<sup>(50-52)</sup>

O voriconazol demonstrou ser o fármaco do grupo dos azóis com melhor atividade antifúngica *in vitro*, possuindo taxas de resistência mais baixas (comparativamente ao fluconazol) em todas as espécies de *Candida*, com exceção de *C. tropicalis*. Ainda que a resistência cruzada seja um mecanismo a ter em conta em doentes previamente expostos aos azóis, cerca de 30% das espécies resistentes ao fluconazol são ainda suscetíveis ao voriconazol.<sup>(15,25,33)</sup>

Todos os azóis têm alguma ação de inibição sobre o citocromo P450.<sup>(1)</sup>

A **anfotericina B** faz parte do grupo dos polienos e possui as seguintes formulações: desoxicolato, complexo lípidico, lipossómica e ainda dispersão coloidal.<sup>(68)</sup> A anfotericina B associa-se a maior taxa de efeitos adversos comparativamente ao fluconazol e às equinocandinas.<sup>(111)</sup> Os seus efeitos adversos, entre os quais se destaca a nefrotoxicidade, ocorrem em 50 na 90% dos doentes.<sup>(109)</sup>

Está descrito um antagonismo entre os azóis e a anfotericina B. Dado que o mecanismo de ação dos azóis é a inibição da síntese de ergosterol, sendo este o alvo de ação da anfotericina B, esta deixa de ter substrato para atuar.<sup>(109)</sup>

A **flucitosina**, apenas está disponível em formulação oral, tem uma semi-vida curta.<sup>(1)</sup> A monitorização dos níveis farmacológicos está indicada devido à sua toxicidade, sendo o único antifúngico em que tal acontece.<sup>(22)</sup>

Este fármaco é raramente administrado em monoterapia. De facto existe a possibilidade de desenvolvimento de resistência secundária em mais de 30% dos doentes com infeções por *Candida* que receberam flucitosina em monoterapia.<sup>(107)</sup>

É usualmente utilizada em combinação com a anfotericina B em doentes com infeções invasivas e graves, tais como meningite ou endocardite. Ocasionalmente pode ser utilizada em infeções do trato urinário, quando o organismo é suscetível.<sup>(1)</sup>

As **equinocandinas**, grupo mais recentemente introduzido, possuem atividade fungicida de largo espectro.<sup>(61)</sup> Exemplos de equinocandinas são: caspofungina, anidulafungina e micafungina. Na literatura já existem alguns casos descritos de resistência adquirida às equinocandinas.<sup>(112)</sup> Isoladamente ou em combinação com outros agentes, as equinocandinas parecem associar-se a melhores resultados comparativamente à administração de triazóis em monoterapia.<sup>(47)</sup> Tratam-se de fármacos com poucos efeitos adversos.<sup>(1)</sup>

Uma meta-análise revelou que fluconazol, anfotericina B e anidulafungina (uma equinocandina) têm a mesma eficácia, apesar de a taxa de falência terapêutica ser superior com o fluconazol.<sup>(111)</sup>

Uma das primeiras medidas a ser tomada, em conjunto com a terapêutica antifúngica é a **remoção de cateteres intravasculares**. Quando não é possível a remoção de cateter, uma formulação lipídica de anfotericina B ou uma equinocandina são os fármacos de escolha.<sup>(68)</sup> Nos doentes neutropénicos, a remoção de cateteres intravasculares também é recomendada, mas deve ser cautelosa, devido aos potenciais problemas associados e por não ser tão suportada cientificamente como no grupo dos doentes não-neutropénicos.<sup>(1)</sup>

## 8.1 Doentes Não-neutropénicos

Segundo as recomendações da *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), o fluconazol ou uma equinocandina são os fármacos recomendados como terapêutica de primeira linha na maioria dos doentes adultos não neutropénicos. As equinocandinas devem ser preferidas em doentes com situações clínicas de maior gravidade, doentes com exposição recente a um fármaco do grupo dos azóis ou ainda doentes com infeção por *C. glabrata*.<sup>(1)</sup>

As recomendações da *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) referem também que as equinocandinas são fortemente aconselhadas neste grupo. Recomendações acerca da utilização de anfotericina B ou voriconazol são menos convincentes e o fluconazol tem uma evidência marginal, exceto no caso de *C. parapsilosis*.<sup>(68)</sup>

A anfotericina B é uma alternativa possível em caso de intolerância, reações adversas ou indisponibilidade de outros antifúngicos.<sup>(1)</sup>

Caso seja utilizada uma equinocandina, a descalção para fluconazol é recomendada quando o agente isolado é suscetível.<sup>(1)</sup>

Tal como as *guidelines* da IDSA, também as *guidelines* da ESCMID recomendam 14 dias de terapêutica antifúngica após o fim da candidemia (demonstrado através de uma hemocultura negativa) e resolução dos sintomas atribuídos à candidemia.<sup>(1,68)</sup>

A mudança para tratamento oral pode ser considerada após 10 dias de tratamento intravenoso.<sup>(68)</sup>

## 8.2 Doentes Neutropénicos

A candidemia nos doentes neutropénicos é uma infeção ameaçadora da vida.<sup>(1)</sup>

Uma equinocandina é o antifúngico recomendado para a maioria dos doentes neutropénicos com candidemia. Para doentes com infeção ligeira ou sem história de toma recente de toma de azóis, a utilização de fluconazol pode ser uma alternativa razoável.<sup>(1)</sup>

Enquanto as equinocandinas devem constituir a primeira linha em casos de infeção por *C. glabrata*, em infeções por *C. parapsilosis*, a administração de fluconazol ou de uma formulação lipídica de anfotericina B é preferida em primeira linha. Em casos de candidemia por *C. krusei* recomenda-se a utilização de uma equinocandina, formulação lipídica de anfotericina B ou voriconazol.<sup>(1)</sup>



A duração da terapêutica é semelhante à estabelecida para os doentes não-neutropénicos com candidemia, com um critério adicional: é necessária a resolução da neutropénia para a descontinuação da terapêutica antifúngica.<sup>(1)</sup> De facto, a recuperação da neutropenia durante o tratamento, é um importante fator de prognóstico neste grupo de doentes.<sup>(113)</sup>

As citocinas, fatores de estimulação de colónias e transfusões de granulócitos constituem opções de fim de linha nos doentes neutropénicos.<sup>(114)</sup>

### **8.3 Doentes com Neoplasias Hematológicas, Recetores de Transplante de Células Estaminais Hematopoiéticas**

Estudos realizados em recetores de transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) demonstram que as infeções fúngicas invasivas têm uma incidência elevada neste grupo. Apesar de *Aspergillus* ser o agente etiológico mais frequente, a mortalidade associada à infeção invasiva causada por *Candida* é superior.<sup>(115,116)</sup>

Para tratamento empírico dos doentes com neutropenia grave ou prolongada, a anfotericina B lipossómica e a caspofungina são os fármacos que reúnem maior evidência científica a suportar a sua utilização. Para o tratamento dirigido, os estudos são em número reduzido e com algumas limitações, mas sugerem que as equinocandinas (nomeadamente a caspofungina e a micafungina) são os fármacos de escolha.<sup>(114)</sup> No que se refere à terapêutica profilática, apenas recomendada nos recetores de TCEH alogénico, entre vários fármacos do grupo dos azóis (fluconazol, voriconazol e itraconazol) não existem diferenças estatisticamente significativas na taxa de sobrevivência.<sup>(117,118)</sup>

### **8.4 Profilaxia com antifúngicos**

Vários estudos mostram vantagem na utilização de azóis como terapêutica profilática, mas existe alguma controvérsia. Comprovando este benefício, um grupo de investigadores revelaram que a profilaxia com fluconazol ou cetoconazol reduz a incidência de candidíase invasiva em aproximadamente 50% e a mortalidade em cerca 25%<sup>(119)</sup>. No entanto, um estudo realizado em doentes adultos internados em UCIs

apresentando febre, onde se comparou a administração profilática fluconazol com placebo, a profilaxia não se revelou superior.<sup>(120)</sup> Algumas desvantagens associadas à profilaxia com fluconazol são: antibioticoterapia desnecessária, possível toxicidade, alterações epidemiológicas e aparecimento de estirpes resistentes aos azóis.<sup>(121)</sup>

A profilaxia com antifúngicos está indicada para doentes que receberam um transplante de órgão sólido, doentes internados em UCIs, doentes com neutropenia induzida por quimioterapia e doentes recetores de TCEH, por constituírem um grupo de com elevado risco para candidíase invasiva. A utilização de fluconazol é recomendada em todos os grupos de doentes supracitados, ao qual se somam outras alternativas farmacológicas.<sup>(1)</sup> As *guidelines* da ESCMID acrescentam que a utilização profilática de fluconazol é recomendada em doentes recentemente submetidos a cirurgia abdominal com perfurações do tubo gastro-intestinal ou fugas em anastomoses cirúrgicas.<sup>(68)</sup>

### **8.5 Novas perspetivas terapêuticas**

Recentemente surgiu um novo fármaco designado efungumab, um anticorpo monoclonal contra a proteína de choque térmico hsp90. Em modelos animais foi demonstrado que, em combinação com caspofungina, a suscetibilidade de *Candida* a este antifúngico é aumentada.<sup>(122)</sup>

## 9. Conclusões

*Candida* spp. é o género de fungo que mais frequentemente causa infeções no ser humano, possuindo uma variada gama de formas de apresentação. As seis principais espécies de *Candida* envolvidas em episódios de candidemia são: *C. albicans* (a mais frequente), *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* e *C. krusei*. Estas seis espécies apresentam perfis de suscetibilidade diferentes às várias classes de antifúngicos, salientando-se que *C. glabrata* e *C. krusei* apresentam suscetibilidade diminuída aos azóis (*C. krusei* é intrinsecamente resistente ao fluconazol) e à anfotericina B. *C. krusei* é a espécie que apresenta menor suscetibilidade à flucitosina. A maior taxa de resistência às equinocandinas é observada com *C. parapsilosis*. Vários fatores estão envolvidos na suscetibilidade de *Candida* spp. aos antifúngicos, nomeadamente a espécie isolada, local da infeção, farmacocinética e fatores relacionados com o hospedeiro.

Candidemia é uma forma de infeção fúngica invasiva, definida como a presença de qualquer espécie do género *Candida* no sangue, podendo ser classificada como primária ou secundária.

Em termos epidemiológicos, foram realizados alguns estudos em Portugal que mostraram que *C. parapsilosis* é o segundo agente mais comum de candidemia a seguir a *C. albicans*, ao contrário do que se verifica nos EUA onde *C. glabrata* é a segunda espécie mais frequente. Adicionalmente, diversos estudos executados à escala global (nomeadamente SENTRY, ARTEMIS e EPIC II) deram a conhecer importantes informações sobre a incidência das diversas espécies de *Candida* ao longo de vários anos e respetiva suscetibilidade às várias classes de fármacos antifúngicos.

As manifestações clínicas de candidemia não são específicas e variam de acordo com o hospedeiro. A febre é a manifestação clínica mais comum.

Os doentes imunosuprimidos, doentes necessitando de cuidados intensivos, doentes cirúrgicos, doentes oncológicos, doentes nos extremos de idade e indivíduos de raça negra são exemplos de populações que apresentam uma maior vulnerabilidade para o desenvolvimento de candidemia. Os fatores de risco mais importantes para infeção invasiva por *Candida* incluem: cirurgia abdominal prévia, antibioticoterapia de largo espectro, cateteres intravasculares, próteses e outros dispositivos implantáveis, nutrição

parentérica, hemodiálise, terapêutica imunossupressora (incluindo corticoesteróides), neutropenia, lesão renal aguda, diabetes, transplante e pancreatite.

Uma das etapas fundamentais na patogênese da candidemia é a colonização prévia por *Candida* spp. Vários estudos mostraram que existe uma associação fenotípica e genotípica entre estirpes inicialmente colonizadoras e, mais tarde, isoladas em casos de candidemia. De salientar, que o isolamento de *Candida* nas secreções das vias respiratórias quase sempre é desprovido de significado patológico, fornecendo apenas a informação que o doente se encontra colonizado.

*C. parapsilosis* é uma espécie que merece especial destaque por ser adquirida predominantemente de fontes exógenas (ao contrário das outras espécies que têm origem endógena do trato gastro-intestinal). Nesta situação, os cateteres intravasculares são mediadores importantes no estabelecimento da candidemia.

A identificação das espécies de *Candida* é um passo insubstituível na abordagem clínica do doente com suspeita de candidemia, mas o diagnóstico laboratorial pode, por vezes, ser complexo e difícil. Para o diagnóstico é utilizada uma combinação de testes microbiológicos, serológicos, microbiológicos, histológicos e moleculares. Técnicas recentes de PCR vieram permitir uma identificação altamente específica das espécies causadoras de candidemia, no entanto as hemoculturas continuam a ser o método diagnóstico de eleição no diagnóstico de candidemia.

A candidemia associa-se a aumento dos custos, prolongamento do tempo de internamento e elevada taxa de mortalidade, pelo que o tipo de tratamento, bem como a ocasião em que é implementado são cruciais no prognóstico dos doentes.

Diversos fármacos estão disponíveis para tratar a candidemia: azóis (ex. fluconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol), polienos (anfotericina B), flucitosina e equinocandinas (ex. caspofungina, anidulafungina e micafungina).

No tratamento da candidemia, a utilização de terapêutica antifúngica em conjunto com a remoção dos cateteres intravasculares é fortemente recomendada. As terapêuticas são diferentes de acordo com três tipos de doentes: não-neutropénicos, neutropénicos ou doentes com neoplasias hematológicas recetores de TCEH. De uma forma geral, o fluconazol é indicado quando a estirpe de *Candida* é suscetível ou quando a gravidade do quadro clínico de candidemia é menor. As equinocandinas constituem, atualmente, os fármacos mais recomendados em qualquer um dos três grupos mencionados.

O sucesso da terapêutica antifúngica depende da altura em que a mesma é iniciada. A sua implementação atempada é crítica, uma vez que quanto maior é o atraso na

instituição da terapêutica, maior é a mortalidade. Para isso, é necessária uma consciencialização de que o diagnóstico de candidemia deve ser atempado.



## 10. Bibliografia

1. Pappas PG, Kauffman C a, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48:503–35.
2. Lim CS-Y, Rosli R, Seow HF, Chong PP. *Candida* and invasive candidiasis: back to basics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31:21–31.
3. Pfaller MA, Diekema DJ. Rare and Emerging Opportunistic Fungal Pathogens : Concern for Resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *J Clin Microbiol*. 2004;42:4419–4431.
4. Silva S, Negri M, Henriques M, Oliveira R, Williams DW, Azeredo J. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Microbiol Rev*. 2012;36:288–305.
5. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004;39:309–17.
6. CDC. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. [Online] <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf> accessed 27/12/2013.
7. Miceli MH, Díaz JA, Lee SA. Emerging opportunistic yeast infections. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:142–51.
8. Rodloff AC, Koch D, Schaumann R. Epidemiology and antifungal resistance in invasive candidiasis. *Eur J Med Res*. 2011;16:187–95.

9. Krcmery V, Barnes a J. Non-*albicans Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect.* 2002;50:243–60.
10. Arendrup MC, Sulim S, Holm A, et al. Diagnostic issues, clinical characteristics, and outcomes for patients with fungemia. *J Clin Microbiol.* 2011;49:3300–8.
11. Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care.* 2010;16:445–52.
12. Falagas ME, Apostolou KE, Pappas VD. Attributable mortality of candidemia: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;25:419–25.
13. Hassan I, Powell G, Sidhu M, Hart WM, Denning DW. Excess mortality, length of stay and cost attributable to candidaemia. *J Infect.* 2009;59:360–5.
14. León C, Alvarez-Lerma F, Ruiz-Santana S, et al. Fungal colonization and/or infection in non-neutropenic critically ill patients: results of the EPCAN observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;28:233–42.
15. Cisterna R, Ezpeleta G, Telleria O, et al. Nationwide sentinel surveillance of bloodstream *Candida* infections in 40 tertiary care hospitals in Spain. *J Clin Microbiol.* 2010;48:4200–6.
16. Sabino R, Veríssimo C, Brandão J, et al. Epidemiology of candidemia in oncology patients: a 6-year survey in a Portuguese central hospital. *Med Mycol.* 2010;48:346–54.
17. Tortorano AM, Kibbler C, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Grillot R. Candidaemia in Europe: epidemiology and resistance. *Int J Antimicrob Agents.* 2006;27:359–66.



18. Xie G-H, Fang X-M, Fang Q, et al. Impact of invasive fungal infection on outcomes of severe sepsis: a multicenter matched cohort study in critically ill surgical patients. *Crit Care*. 2008;12:R5.
19. Meyer E, Geffers C, Gastmeier P, Schwab F. No increase in primary nosocomial candidemia in 682 German intensive care units during 2006 to 2011. *Euro Surveill*. 2013;18:1–8.
20. Garey KW, Rege M, Pai MP, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis*. 2006;43:25–31.
21. Pfaller M a, Moet GJ, Messer S a, Jones RN, Castanheira M. *Candida* bloodstream infections: comparison of species distributions and antifungal resistance patterns in community-onset and nosocomial isolates in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2008-2009. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:561–6.
22. Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, et al. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 Suppl 7:9–18.
23. Lass-Flörl C. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. *Mycoses*. 2009;52:197–205.
24. Leroy O, Gangneux J-P, Montravers P, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med*. 2009;37:1612–8.
25. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, et al. International Surveillance of Bloodstream Infections Due to *Candida* Species : Frequency of Occurrence and In Vitro Susceptibilities to Fluconazole, Ravuconazole, and Voriconazole of Isolates Collected from 1997 through 1999 in the SENTRY Antimicrobial Sur. *J Clin Microbiol*. 2001;39:3254–9.

26. Klotz S a, Chasin BS, Powell B, Gaur NK, Lipke PN. Polymicrobial bloodstream infections involving *Candida* species: analysis of patients and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;59:401–6.
27. Costa-de-Oliveira S, Pina-Vaz C, Mendonça D, Gonçalves Rodrigues a. A first Portuguese epidemiological survey of fungaemia in a university hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27:365–74.
28. Almirante B, Rodríguez D, Almela M, et al. Epidemiology, Risk Factors and Prognosis of *Candida parapsilosis* Bloodstream Infections: Case-Control Population-Based Surveillance Study of Patients in Barcelona , Spain , from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol*. 2006;44:1681.
29. Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, García-Cabrera E, et al. Risk factors for fluconazole-resistant candidemia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:3149–54.
30. Silva S, Negri M, Henriques M, Oliveira R, Williams DW, Azeredo J. Adherence and biofilm formation of non-*Candida albicans* *Candida* species. *Trends Microbiol*. 2011;19:241–7.
31. Sobel JD. The emergence of non-*albicans* *Candida* species as causes of invasive candidiasis and candidemia. *Curr Infect Dis Rep*. 2006;8:427–33.
32. Negri M, Martins M, Henriques M, Svidzinski TIE, Azeredo J, Oliveira R. Examination of potential virulence factors of *Candida tropicalis* clinical isolates from hospitalized patients. *Mycopathologia*. 2010;169:175–82.
33. Pfaller M a, Diekema DJ, Gibbs DL, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* Species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. *J Clin Microbiol*. 2010;48:1366–77.

34. Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin Infect Dis*. 2001;33:1959–67.
35. Trofa D, Gácsér A, Nosanchuk JD. *Candida parapsilosis*, an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21:606–25.
36. Bonassoli L a, Bertoli M, Svidzinski TIE. High frequency of *Candida parapsilosis* on the hands of healthy hosts. *J Hosp Infect*. 2005;59:159–62.
37. Forrest GN, Weekes E, Johnson JK. Increasing incidence of *Candida parapsilosis* candidemia with caspofungin usage. *J Infect*. 2008;56:126–9.
38. Sipsas N V, Lewis RE, Tarrand J, et al. Candidemia in patients with hematologic malignancies in the era of new antifungal agents (2001-2007): stable incidence but changing epidemiology of a still frequently lethal infection. *Cancer*. 2009;115:4745–52.
39. Pfaller M a, Diekema DJ. Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of *Candida*. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10 Suppl 1:11–23.
40. Tortorano a M, Peman J, Bernhardt H, et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:317–22.
41. Klevay MJ, Ernst EJ, Hollanbaugh JL, Miller JG, Pfaller M a, Diekema DJ. Therapy and outcome of *Candida glabrata* versus *Candida albicans* bloodstream infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;60:273–7.
42. Moran C, Grussemeyer C a, Spalding JR, Benjamin DK, Reed SD. Comparison of costs, length of stay, and mortality associated with *Candida glabrata* and *Candida albicans* bloodstream infections. *Am J Infect Control*. 2010;38:78–80.

43. Chen SC a, Marriott D, Playford EG, et al. Candidaemia with uncommon *Candida* species: predisposing factors, outcome, antifungal susceptibility, and implications for management. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:662–9.
44. Pfaller M a, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20:133–63.
45. Pfaller M a, Castanheira M, Messer S a, Moet GJ, Jones RN. Variation in *Candida* spp. distribution and antifungal resistance rates among bloodstream infection isolates by patient age: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010;68:278–83.
46. Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, et al. Incidence of Bloodstream Infections Due to *Candida* Species and In Vitro Susceptibilities of Isolates Collected from 1998 to 2000 in a Population-Based Active Surveillance Program. *J Clin Microbiol.* 2004;42:1519–27.
47. Lass-Flörl C, Mayr A, Perkhofer S, et al. Activities of antifungal agents against yeasts and filamentous fungi: assessment according to the methodology of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:3637–41.
48. Silva AP, Miranda IM, Lisboa C, Pina-Vaz C, Rodrigues AG. Prevalence, distribution, and antifungal susceptibility profiles of *Candida parapsilosis*, *C. orthopsilosis*, and *C. metapsilosis* in a tertiary care hospital. *J Clin Microbiol.* 2009;47:2392–7.
49. Pfaller M a, Jones RN, Doern G V, et al. International surveillance of blood stream infections due to *Candida* species in the European SENTRY Program: species distribution and antifungal susceptibility including the investigational triazole and echinocandin agents. SENTRY Participant Group (Europ. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1999;35:19–25.

50. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Messer SA, Hollis J, Hollis RJ. Trends in Antifungal Susceptibility of *Candida* spp . Isolated from Pediatric and Adult Patients with Bloodstream Infections: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program , 1997 to 2000. *J Clin Microbiol.* 2002;40:852.
51. Messer SA, Jones RN, Fritsche TR. International Surveillance of *Candida* spp. and *Aspergillus* spp.: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2003). *J Clin Microbiol.* 2006;44:1782–7.
52. Messer S a, Moet GJ, Kirby JT, Jones RN. Activity of contemporary antifungal agents, including the novel echinocandin anidulafungin, tested against *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., and *Aspergillus* spp.: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006 to 2007). *J Clin Microbiol.* 2009;47:1942–6.
53. Vincent J, Rello J, Marshall J, Silva E. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *Jama.* 2009;302:2323–9.
54. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent J-L. *Candida* bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med.* 2011;39:665–70.
55. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1695–703.
56. Bassetti M, Taramasso L, Nicco E, Molinari MP, Mussap M, Viscoli C. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility and outcome of nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in Italy. *PLoS One.* 2011;6:e24198.
57. Spiliopoulou a, Vamvakopoulou S, Bartzavali C, Dimitracopoulos G, Anastassiou ED, Christofidou M. Eleven-year retrospective survey of candidaemia in a university hospital in southwestern Greece. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:1378–81.

58. Montagna MT, Lovero G, Borghi E, et al. Candidemia in intensive care unit: a nationwide prospective observational survey (GISIA-3 study) and review of the European literature from 2000 through 2013. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18:661–74.
59. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study\*. *Crit Care Med.* 2006;34:344–53.
60. ECDC. Annual epidemiological report Reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data 2013. 2013. [Online] <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/annual-epidemiological-report-2013.pdf>, acesso a 02-01-2014
61. Ortega M, Marco F, Soriano a, et al. *Candida* spp. bloodstream infection: influence of antifungal treatment on outcome. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:562–8.
62. Pfaller MA, Diekema DJ, Rinaldi MG, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study: a 6.5-Year Analysis of Susceptibilities of *Candida* and Other Yeast Species to Fluconazole and Voriconazole by Standardized Disk Diffusion Testing Results from the ARTEMIS DISK Global A. 2005;43:5848–59.
63. Paulo C, Mourao C, Veiga P, et al. Retrospective analysis of clinical yeast isolates in a hospital in the centre of Portugal: spectrum and revision of the identification procedures. *Med Mycol.* 2009;1–10.
64. Azeredo J, Oliveira R. Crystal violet staining to quantify *Candida* adhesion to epithelial cells. *Br J Biomed Sci.* 2010;67:120–25.
65. De Luca C, Guglielminetti M, Ferrario A, Calabr M, Casari E. Candidemia: species involved, virulence factors and antimycotic susceptibility. *New Microbiol.* 2012;35:459–68.
66. Yang Y-L. Virulence factors of *Candida* species. *J Microbiol Immunol Infect.* 2003;36:223–8.

67. Sampaio P, Santos M, Correia A, et al. Virulence attenuation of *Candida albicans* genetic variants isolated from a patient with a recurrent bloodstream infection. *PLoS One*. 2010;5:e10155.
68. Cornely O a, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 Suppl 7:19–37.
69. Miranda LN, van der Heijden IM, Costa SF, et al. *Candida* colonisation as a source for candidaemia. *J Hosp Infect*. 2009;72:9–16.
70. Gürcüoğlu E, Akalın H, Ener B, Gedikoğlu S. Colonisation in adult patients with nosocomial candidemia. *Mycoses*. 2012;55:269–75.
71. Costa-de-Oliveira S, Sousa I, Correia A, et al. Genetic relatedness and antifungal susceptibility profile of *Candida albicans* isolates from fungaemia patients. *Med Mycol*. 2011;49:248–52.
72. Magill SS, Swoboda SM, Johnson E a, et al. The association between anatomic site of *Candida* colonization, invasive candidiasis, and mortality in critically ill surgical patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006;55:293–301.
73. Meersseman W, Lagrou K, Spriet I, et al. Significance of the isolation of *Candida* species from airway samples in critically ill patients: a prospective, autopsy study. *Intensive Care Med*. 2009;35:1526–31.
74. Toya SP, Schraufnagel DE, Tzelepis GE. Candiduria in intensive care units: association with heavy colonization and candidaemia. *J Hosp Infect*. 2007;66:201–6.
75. Revankar SG, Hasan MS, Revankar VS, Sobel JD. Long-term follow-up of patients with candiduria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30:137–40.

76. Ellepola ANB, Morrison CJ. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. *J Microbiol.* 2005;43:65–84.
77. Mikulska M, Del Bono V, Ratto S, Viscoli C. Occurrence, presentation and treatment of candidemia. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012;8:755–65.
78. Mikulska M, Bassetti M, Ratto S, Viscoli C. Invasive candidiasis in non-hematological patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2011;3:e2011007.
79. Muskett H, Shahin J, Eyres G, Harvey S, Rowan K, Harrison D. Risk factors for invasive fungal disease in critically ill adult patients: a systematic review. *Crit care.* 2011;15:R287.
80. Ben-Ami R, Olshtain-Pops K, Krieger M, et al. Antibiotic exposure as a risk factor for fluconazole-resistant *Candida* bloodstream infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:2518–23.
81. Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:532–8.
82. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, et al. Factors associated with candidemia caused by non-*albicans* *Candida* species versus *Candida albicans* in the intensive care unit. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1206–13.
83. Lee I, Fishman NO, et al. Risk Factors for Fluconazole-Resistant *Candida glabrata* Bloodstream Infections. *Arch Intern Med.* 2009;169:379–83.
84. Lin MY, Carmeli Y, Zumsteg J, et al. Prior Antimicrobial Therapy and Risk for Hospital-Acquired *Candida glabrata* and *Candida krusei* Fungemia: a Case-Case-Control Study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:455.



85. Shoham S, Shaffer R, Sweet L, Cooke R, Donegan N, Boyce S. Candidemia in patients with ventricular assist devices. *Clin Infect Dis.* 2007;44:e9–12.
86. Aslam S, Hernandez M, Thornby J, Zeluff B, Darouiche RO. Risk factors and outcomes of fungal ventricular-assist device infections. *Clin Infect Dis.* 2010;50:664–71.
87. Gordon SM, Schmitt SK, Jacobs M, et al. Nosocomial bloodstream infections in patients with implantable left ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:725–30.
88. Cheng M-F, Yang Y-L, Yao T-J, et al. Risk factors for fatal candidemia caused by *Candida albicans* and non-*albicans Candida* species. *BMC Infect Dis.* 2005;5:22.
89. Al-Attas SA, Amro SO. Candidal colonization, strain diversity, and antifungal susceptibility among adult diabetic patients. *Ann Saudi Med.* 2014;30:101–8.
90. Slavin M a, Sorrell TC, Marriott D, et al. Candidaemia in adult cancer patients: risks for fluconazole-resistant isolates and death. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:1042–51.
91. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) C. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1813–21.
92. Ascoglu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis.* 2002;34:7–14.
93. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg.* 1994;220:751–8.

94. Posteraro B, De Pascale G, Tumbarello M, et al. Early diagnosis of candidemia in intensive care unit patients with sepsis: a prospective comparison of (1→3)-β-D-glucan assay, *Candida* score, and colonization index. *Crit Care*. 2011;15:R249.
95. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al. A bedside scoring system (“*Candida* score”) for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med*. 2006;34:730–7.
96. Leroy G, Lambiotte F, Thévenin D, et al. Evaluation of “*Candida* score” in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study. *Ann Intensive Care*. 2011;1:50.
97. Lai C-C, Wang C-Y, Liu W-L, Huang Y-T, Hsueh P-R. Time to positivity of blood cultures of different *Candida* species causing fungaemia. *J Med Microbiol*. 2012;61:701–4.
98. Kedzierska a, Kochan P, Pietrzyk a, Kedzierska J. Current status of fungal cell wall components in the immunodiagnostics of invasive fungal infections in humans: galactomannan, mannan and (1→3)-beta-D-glucan antigens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26:755–66.
99. Koo S, Bryar JM, Page JH, Baden LR, Marty FM. Diagnostic performance of the (1→3)-beta-D-glucan assay for invasive fungal disease. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1650–9.
100. Presterl E, Parschalk B, Bauer E, Lassnigg A, Hajdu S, Graninger W. Invasive fungal infections and (13)-beta-D-glucan serum concentrations in long-term intensive care patients. *Int J Infect Dis*. 2009;13:707–12.
101. Lamoth F, Cruciani M, Mengoli C, et al. β-Glucan antigenemia assay for the diagnosis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis of cohort studies from the Third European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-3). *Clin Infect Dis*. 2012;54:633–43.

102. Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol.* 2011;49:665–70.
103. Lamoth F, Jaton K, Prod'hom G, et al. Multiplex blood PCR in combination with blood cultures for improvement of microbiological documentation of infection in febrile neutropenia. *J Clin Microbiol.* 2010;48:3510–6.
104. Wellinghausen N, Siegel D, Winter J, Gebert S. Rapid diagnosis of candidaemia by real-time PCR detection of *Candida* DNA in blood samples. *J Med Microbiol.* 2009;58:1106–11.
105. Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, Poulain D, Viscoli C. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care.* 2010;14:R222.
106. McMullan R, Metwally L, Coyle P V, et al. A prospective clinical trial of a real-time polymerase chain reaction assay for the diagnosis of candidemia in nonneutropenic, critically ill adults. *Clin Infect Dis.* 2008;46:890–6.
107. Perea S, Patterson TF. Antifungal resistance in pathogenic fungi. *Clin Infect Dis.* 2002;35:1073–80.
108. Ha YE, Peck KR, Joo E-J, et al. Impact of first-line antifungal agents on the outcomes and costs of candidemia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:3950–6.
109. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Management of *Candida* species infections in critically ill patients. *Lancet Infect Dis.* 2003;3:772–85.
110. Chalmers CM, Bal a M. Management of fungal infections in the intensive care unit: a survey of UK practice. *Br J Anaesth.* 2011;106:827–31.

111. Gafter-Gvili A, Vidal L, Goldberg E, Leibovici L. Treatment of Invasive Candidal Infections: Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:1011–21.
112. Dannaoui E, Desnos-Ollivier M, Garcia-Hermoso D, et al. *Candida* spp. with Acquired Echinocandin Resistance, France, 2004–2010. *Emerg Infect Dis.* 2012;18:86–90.
113. Anaissie EJ, Rex JH, Uzun O, Vartivarian S. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. *Am J Med.* 1998;104:238–45.
114. Ullmann a J, Akova M, Herbrecht R, et al. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 7:53–67.
115. Neofytos D, Horn D, Anaissie E, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis.* 2009;48:265–73.
116. Kontoyiannis DP, Marr K a, Park BJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001–2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1091–100.
117. Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, et al. Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2010;116:5111–8.
118. Marks DI, Pagliuca A, Kibbler CC, et al. Voriconazole *versus* itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Br J Haematol.* 2011;155:318–27.

119. Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill and surgical patients: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:628–38.
120. Schuster MG, Edwards JE, Sobel JD et al. Empirical Fluconazole *versus* Placebo for Intensive Care Unit Patients. *Ann Intern Med.* 2008;149:83–90.
121. Bassetti M, Ansaldi F, Nicolini L, et al. Incidence of candidaemia and relationship with fluconazole use in an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64(3):625–9.
122. Hodgetts S, Nooney L, Al-Akeel R, et al. Efungumab and caspofungin: pre-clinical data supporting synergy. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:1132–9.