



**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

KELLY CRISTINA BARZAN YABUNAKA

**INCIDÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE
CANDIDEMIA EM PACIENTES INTERNADOS EM UM HOSPITAL PÚBLICO
TERCIÁRIO NO OESTE DO ESTADO DE SÃO PAULO.**

Presidente Prudente - SP
2020

KELLY CRISTINA BARZAN YABUNAKA

**INCIDÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE
CANDIDEMIA EM PACIENTES INTERNADOS EM UM HOSPITAL
PÚBLICO TERCÍARIO NO OESTE DO ESTADO DE SÃO PAULO.**

Dissertação apresentada a Pró-reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre – Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientadora:
Profa. Dra. Daniela Vanessa Moris

616
Y11i

Yabunaka, Kelly Cristina Barzan

Incidência e fatores de risco para o desenvolvimento de candidemia em pacientes internados em um hospital público terciário no oeste do estado de São Paulo \ Kelly Cristina Barzan Yabunaka ; orientadora Daniela Vanessa Moris. -- Presidente Prudente, 2020.
26 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) -
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste, Presidente
Prudente, SP, 2020.
Bibliografia.

1. Candidemia. 2. Mortalidade. 3. *Candida* spp. 4.
Comorbidade. I. Moris, Daniela Vanessa. II. Título.

Bibliotecária: Jakeline Margaret de Queiroz Ortega - CRB 8/6246

KELLY CRISTINA BARZAN YABUNAKA

Incidência e fatores de risco para o desenvolvimento de candidemia em pacientes internados em um hospital público terciário no Oeste do Estado de São Paulo.

Dissertação apresentada a Pró-reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre – Área de concentração: Ciências da Saúde.

Presidente Prudente, 03 de março de 2020

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Daniela Vanessa Moris
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste
Presidente Prudente - SP

Prof. Dr. James Venturini
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS
Campo Grande - MS

Prof. Dr. Leonardo Fantinato Menegon
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste
Presidente Prudente - SP

DEDICATÓRIA

Dedico essa dissertação a minha mãe do coração Maria de Fatima A. Medeiros que foi minha grande incentivadora e me apoiou na minha decisão.

À Profa. Dra. Elaine Cristina Negri Santos pela confiança e por ter acreditado que eu era capaz.

Aos meus filhos Igor Hideo e Iris Sayuri, pela paciência e compreensão de momentos difíceis.

A minha orientadora Profa. Dra Daniela Vanessa Moris pelo carinho e compreensão onde me ensinou caminhos a serem percorridos e conquistados.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que me conduziu na escolha desse programa me iluminou meus caminhos.

A minha orientadora Profa. Dra. Daniela Vanessa Moris que me incentivou e me auxiliou em momentos difíceis.

Ao Prof. Dr. Marcus Vinicius Pimenta Rodrigues que me recebeu com carinho e profissionalismo.

A equipe do programa de pós-graduação stricto sensu Joyce pela ética, educação e atenção quando todas as vezes solicitada por mim.

Ao médico infectologista do Hospital Regional, Paulo Eduardo de Mesquita, que faz parte da equipe CCIRAS, por ter me recebido nos momentos que precisei de ajuda, sempre se dispôs em me atender.

A coordenadora do programa de pós-graduação do Mestrado de Ciências da Saúde Profa. Dra. Lizziane Kretli Winkelstroter Eller.

A Bióloga Caroline Belisário Peres funcionaria do Laboratório de Análise Clínica São José IRELI do Hospital Regional contribuiu com a integridade das amostras.

A discente em Biomedicina Cristiani Midori Oshikiri pelo apoio e o cuidado das amostras da pesquisa.

A minha amiga enfermeira Isabela Cristina Marocchio Vasconcellos, que me apoiou durante o programa, me auxiliando no meu trabalho, pois sem ela seria improvável a conquista dessa pesquisa.

A Profa. Ma. Celi Cristina Calamita Quiroga, por me apoiar durante o programa da pós com os estudo e as pesquisas com incentivo e carinho.

A Banca do programa de pós-graduação Ciências da Saúde, pelo apoio e atenção para finalizar minha pesquisa para o tão esperado título de mestre pelo programa da instituição.

Obrigado a todas as pessoas que contribuíram para meu sucesso e para meu crescimento como pessoa. Sou o resultado da confiança e da força de cada um de vocês.

RESUMO

Incidência e fatores de risco para o desenvolvimento de candidemia em pacientes internados em um hospital público terciário no Oeste do Estado de São Paulo.

Candidemia constitui um problema em hospitais terciários, por sua elevada incidência – 3,9 casos por 1.000 admissões e letalidade – 50 a 72%, apesar dos avanços observados no tratamento antifúngico. Assim, nós realizamos uma análise retrospectiva de casos de infecção de corrente sanguínea (ICS) por *Candida* spp. em um hospital terciário de ensino no oeste do estado de São Paulo, com o objetivo de estudar os aspectos clínicos e epidemiológicos da doença. Métodos: Aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos foram coletados de prontuário médicos e eletrônicos dos pacientes, e registrados em ficha padronizada. Resultados: Vinte e sete casos de ICS por *Candida* spp, registrados entre janeiro de 2014 a setembro de 2018, foram incluídos no estudo. A análise dos dados clínicos foi realizada em 23 casos, a idade dos pacientes variou de seis dias a 90 anos, sendo 64,0% adultos e 36,0% pediátricos. A taxa de incidência de candidemia foi de 0,88/1000 admissões. Os episódios de candidemia foram registrados em maior número no CTI adulto (61%) e UTI neonatal (26%). Treze pacientes (57,0%) foram a óbito durante a hospitalização, a letalidade foi maior em pacientes com mais de 60 anos ($p=0,0003$). As principais comorbidades associadas foram: Doença gastrointestinal (38,5 %), seguida de doenças cardiovascular (30,8%). O agente mais frequente foi *Candida albicans* (85,2%), e, dentre as *C. não-albicans*, *Candida tropicalis* (7,4%), *Candida parapsilosis* (3,7%) e *Candida* spp. (3,7%). Conclusões: A prevalência de candidemia por *C. albicans* foi maior que a encontrada atualmente na literatura. A probabilidade de óbito tende a aumentar à medida que a idade aumenta, doença gastrointestinal foi a comorbidade mais prevalente confirmando achados da literatura. Esta é a primeira descrição de infecção na corrente sanguínea por espécies de *Candida* no Oeste Paulista, estado de São Paulo, Brasil e confirma a importância das infecções invasivas por *Candida* spp., na evolução do paciente hospitalizado, principalmente quando idosos e neonatos estão envolvidos.

Palavras-chave: Candidemia, mortalidade, *Candida* spp., comorbidade.

ABSTRACT

Incidence and risk factors for the development of candidemia in patients admitted to a public tertiary hospital in the West of the State of São Paulo.

Candidemia is the major problem in hospitals because of its high incidence - 3.9 cases per 1,000 admissions and lethality - 50 to 72%, although the advances observed in the antifungal treatments. We have carried out a retrospective analysis of cases of the bloodstream infection (BSI) by *Candida* spp. in a tertiary teaching hospital in the West Paulista, west of São Paulo state, with the aim of studying the clinical and epidemiologic aspects of the disease. Epidemiological, clinical and therapeutic aspects were collected from an electronic medical record and registered in a standard form for this study. Twenty three cases of BSI by *Candida* spp., registered between January 2014 and September 2018, were included in this study. The patient's age varied from 8 days to 90 years, where 64% were adults and 36% kids. The incidence rate was 0,88/1000 admissions. The episodes of candidemia were registered in a major number in at adult ICU (61,0%) and newborn ICU (26,0%). thirteen patients (57,0%) died during hospital stay ,the mortality was higher in patients who had more than 60 years ($p=0,0003$). The main associated comorbidities were: gastrointestinal disease (22,0%), followed by cardiovascular diseases (9,0%). *C. albicans* was a predominant genus and (83,0%), among non-*C. albicans* *Candida tropicalis* (9,0%) was more frequent, followed by *Candida parapsilosis* (4,0%) and *Candida* spp. (4,0%). The prevalence of candidemia by *C. albicans* was higher than currently found in the literature. The probability of death tends to increase as the age gets higher, i.e., every year added in age of the patient who has candidemia, the chance of death is 6% higher, besides that, gastrointestinal disease was the comorbidity more prevalent confirming what was found in the literature. This is the first description of the infection in the bloodstream by *Candida* species in the West Paulista, west region of the state of São Paulo, Brazil, and confirms the importance of the invasive *Candida* spp. infections in the patients' evolution, especially when elderly patients and neonates are involved.

Keywords: Candidemia; mortality, *Candida* spp., comorbidity.

LISTA DE SIGLAS

CCIRAS	– Comissão de controlo de infecção relacionada à saúde
CPD	– Centro de tecnologia da informação
CTI	– Centro de terapia intensiva
ICS	– Infecção de corrente sanguínea
RAS	– Infecção relacionada à assistência à saúde
PVHA	– Pessoa vivendo com HIV / AIDS
SPP	– Serviço prontoúario de paciente
UTI	– Unidade de terapia intensiva

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Distribuição de espécies de Candida isoladas de corrente sanguínea de pacientes internados no Hospital Regional de Presidente Prudente – SP, em função do ano.....	15
Tabela 2 -	Distribuição de 23 casos de candidemia identificado em pacientes internados no Hospital Regional de Presidente Prudente - SP, entre 2014 e 2018	16
Tabela 3 -	Distribuição das espécies de Candida isoladas de corrente sanguínea de pacientes internados no Hospital Regional de Presidente Prudente - 2014 a 2018, segundo unidade de internação em um hospital terciário de Presidente Prudente.....	17
Tabela 4 -	Principais intervenções e eventos agudos de 23 pacientes com candidemia atendidos em Hospital Regional de Presidente Prudente - Presidente Prudente (São Paulo, Brasil), entre 2014 e 2018. Distribuição segundo desfecho óbito e alta hospitalar.....	18
Tabela 5 -	Distribuição de 23 casos de candidemia atendidos em hospital terciário de Presidente Prudente (São Paulo, Brasil), entre 2014 e 2018. Distribuição segundo fatores de risco para morte dentro de 30 dias após o diagnóstico de candidemia, de acordo com um modelo de regressão logística.....	18

SUMÁRIO

ARTIGO CIENTÍFICO – Incidência e fatores de risco para o desenvolvimento de candidemia em pacientes internados em um hospital público terciário no Oeste do Estado de São Paulo.....	11
Introdução.....	13
Casuística e Métodos.....	14
Resultados.....	15
Discussão.....	19
Referências.....	22
APENDICES	
APÊNDICE A - Ficha de coleta dos dados clínicos.....	
ANEXOS	
ANEXO A - Parecer Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)	

Incidência e fatores de risco para o desenvolvimento de candidemia em pacientes internados em um hospital público terciário no Oeste do Estado de São Paulo.

Kelly Cristina Barzan Yabunaka [1], Nathalia Prezoutto Venâncio [2], Cristiani Midori Oshikiri [2], Isabeli De Carvalho Ferreira [3], Matheus Guelssi dos Santos [3], Gabriella de Souza Cappelletti [3], Alexandre Martins Portelinho Filho [2,4], Marcus Vinícius Pimenta Rodrigues [1,2,3], Daniela Vanessa Moris [1,2, 3]

1. Curso de Mestrado em Ciências da Saúde-Universidade do Oeste Paulista/UNOESTE, Presidente Prudente, SP, Brasil
2. Faculdade de Medicina de Presidente Prudente -Universidade do Oeste Paulista/UNOESTE, Presidente Prudente, SP, Brasil
3. Curso de Biomedicina da Universidade do Oeste Paulista/UNOESTE, Presidente Prudente, SP, Brasil
4. Hospital Regional de Presidente Prudente – Presidente Prudente, SP, Brasil

Autor correspondente: Profa. Dra. Daniela Vanessa Moris

Faculdade Ciências da Saúde

Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE)

Rua José Bongiovani, 700 - Cidade Universitária,

Presidente Prudente - SP, Brasil

CEP: 19050-920 - E-mail: danimoris@unoeste.br

O trabalho está apresentado sob a forma de artigo, segundo as normas do periódico o qual será submetido: Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Fator de impacto 2,833, Qualis A2.

Resumo

Candidemia constitui um problema em hospitais terciários, por sua elevada incidência – 3,9 casos por 1.000 admissões e letalidade – 50 a 72%, apesar dos avanços no tratamento antifúngico. Assim, nós realizamos uma análise retrospectiva de casos de infecção de corrente sanguínea (ICS) por *Candida* spp. em um hospital terciário de ensino no oeste do estado de São Paulo, com o objetivo de estudar os aspectos clínicos e epidemiológicos da doença. Métodos: Dados epidemiológicos, clínicos e terapêuticos foram coletados de prontuário médicos e eletrônicos dos pacientes, e registrados em ficha padronizada. Resultados: Vinte e sete casos de ICS por *Candida* spp., registrados entre janeiro de 2014 a setembro de 2018, foram incluídos no estudo. A análise dos dados clínicos foi realizada em 23 casos, a idade dos pacientes variou de seis dias a 90 anos, sendo 64,0% adultos e 36,0% pediátricos. A taxa de incidência de candidemia foi de 0,88/1000 admissões. Os episódios de candidemia foram registrados em maior número no CTI adulto (61%) e UTI neonatal (26%). Treze pacientes (57,0%) foram a óbito durante a hospitalização, a letalidade foi maior em pacientes com mais de 60 anos ($p=0,0003$). As principais comorbidades associadas foram: Doença gastrointestinal (38,5 %), seguida de doenças cardiovasculares (30,8%). O agente mais frequente foi *Candida albicans* (85,2%), seguido de *Candida tropicalis* (7,4%), *Candida parapsilosis* (3,7%) e *Candida* spp. (3,7%). Conclusões: A prevalência de candidemia por *C. albicans* foi alta que a encontrada atualmente na literatura. A probabilidade de óbito tende a aumentar à medida que a idade aumenta, doença gastrointestinal foi a comorbidade mais prevalente confirmando achados da literatura. Esta é a primeira descrição de infecção na corrente sanguínea por espécies de *Candida* no Oeste Paulista e confirma a importância das infecções invasivas por *Candida* spp. na evolução do paciente hospitalizado, principalmente quando idosos e neonatos estão envolvidos.

Palavras-chave: Candidemia, mortalidade, *Candida* spp., comorbidade.

INTRODUÇÃO

O gênero *Candida* é constituído por aproximadamente 200 espécies, 20 das quais estão relacionadas a infecções em seres humanos, com destaque para *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* e *C. lusitanae*.⁽¹⁾

Entre as infecções da corrente sanguínea (ICS) as candidemias, são uma das principais causas de infecção relacionada à assistência em saúde (IRAS), colocando-se em quarto lugar nos Estados Unidos e sétimo no Brasil, segundo prevalência.^(2,3)

Hospitalizações, cirurgias de alto risco, depressão imunitária secundária a doença de base ou distúrbios metabólicos do hospedeiro, fatores iatrogênicos relacionados a procedimentos médicos invasivos, quimioterapia, uso profilático de antifúngicos e utilização abusiva de antibióticos de amplo espectro têm aumentado em frequência e favorecido a emergência de ICS.^(4,5) Apesar dos avanços observados no tratamento antifúngico, a mortalidade por candidemia tem-se mantido elevada, da ordem de 50 a 72%, constituindo-se em um dos maiores problemas de hospitais terciários de todo o mundo.^(3, 6-9)

No Brasil, a incidência de candidemia em hospitais terciários varia de 0,54⁽⁸⁾ no interior de São Paulo a 3,9 no nordeste do país⁽¹⁰⁾ e tem uma média de 2,01 casos por cada 1.000 internações hospitalares.⁽⁷⁻¹²⁾

Em relação a prevalência das espécies de *Candida* envolvida nos casos de candidemia, nos trabalhos brasileiros observou-se predomínio de *Candida albicans* seguida por *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* e *C. krusei*.^(7,13-15) Apenas no trabalho de Hinrichsen *et al.*⁽¹⁰⁾, observou-se predomínio de *C. parapsilosis*.

Este trabalho teve por objetivo avaliar a taxa de infecções da corrente sanguínea por *Candida* spp. em pacientes internados em um hospital público terciário no Oeste do Estado de São Paulo, avaliar aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos dos pacientes-fonte e fatores de risco para morte dentro de 30 dias após o diagnóstico de candidemia.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo de vigilância laboratorial e clínica com amostras de *Candida* spp. previamente isoladas do primeiro episódio de infecção

da corrente sanguínea - ICS em pacientes do Hospital Regional de Presidente Prudente, localizado na Região Oeste do Estado de São Paulo, Brasil, durante período de 2014 a 2019 aprovado pelo comitê de ética da Universidade do Oeste Paulista (número do CAAE 98122718.8.80000.5515). Foram consultadas as bases de dados da Comissão de Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (CCIRAS), Centro de tecnologia da informação (CPD), Serviço Prontuário Paciente (SPP) do Hospital Regional de Presidente Prudente – SP. Foi considerado caso de candidemia o paciente com pelo menos um isolado de *Candida* spp. de sangue periférico e sinais e sintomas de infecção, temporariamente relacionados.⁽⁴⁾ Os episódios foram considerados independentes quando causados por diferentes espécies de *Candida* ou ocorreram com pelo menos 30 dias de intervalo, após resolução das manifestações clínicas e pelo menos uma cultura negativa. Pacientes com cultura positiva de ponta de cateter, porém com hemocultura negativa foram excluídos do estudo.

Características demográficas e fatores potenciais de predisposição a candidemia foram coletados dos prontuários médicos como apresentado na ficha (Apêndice).

Para a análise da distribuição das espécies de *Candida* envolvidas em candidemia foi considerada a identificação realizada pelo Laboratório de Análise Clínica São José IRELI do Hospital regional de Presidente Prudente, realizada por automação pelo Sistema Hemobac Trifásico (Probac do Brasil ®) e posteriormente o cultivo no meio Chromagar *Candida*™ (Difco).

A taxa de candidemia foi calculada por 1.000 admissões hospitalares, considerando-se intervalo de confiança de 95%, assumindo-se a distribuição de Poisson dos casos. A distribuição de espécies de *Candida* foi analisada em função do ano da admissão hospitalar, da idade do paciente e da unidade em que o paciente foi internado. Em casos de vários episódios de candidemia no mesmo paciente, apenas a primeira ocorrência foi considerada. As variáveis categóricas foram apresentadas como porcentagens e comparadas pelo teste do χ^2 ou, como alternativa, pela prova exata de Fisher. Para a análise de fatores de risco para morte dentro de 30 dias após o diagnóstico de candidemia, foi realizada regressão logística univariada entre cada variável em estudo e o desfecho de óbito/alta. Todos os testes foram realizados utilizando-se o programa SPSS 19.0

(IBM SPSS Statistics, IBM Corporation, Chicago, IL, USA), admitindo-se um erro tipo α de 5% para rejeitar a hipótese de nulidade.

RESULTADOS

Vinte e sete casos de candidemia foram registrados entre janeiro de 2014 e setembro de 2018. A taxa de incidência de candidemia foi de 0,88/1000 admissões.

Candida albicans foi responsável por 19 (85,2%) dos episódios observados. As espécies de *C. não-albicans* apresentaram a seguinte distribuição: *C. tropicalis* (7,4%), *C. parapsilosis* (3,7%) e *Candida spp.* (3,7%). A prevalência de espécies de *C. não-albicans* (14,8%) foi menor que a observada para *C. albicans* ($p < 0,05$) (Tabela 01).

Neste período, observou-se aumento nos números de casos em 2017, apenas neste ano foram notificados 62,9% dos casos de candidemia de acordo com as bases de dados da Comissão de Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (CCIRAS), como revela a tabela 01.

Tabela 01. Distribuição de espécies de *Candida* isoladas de corrente sanguínea de pacientes internados no Hospital Regional de Presidente Prudente – SP, em função do ano.

ESPÉCIE	ANOS		Total N(%)
	2017	2018	
<i>C. albicans</i>	13	07	23 (85,2)
<i>Candida spp</i>	01	-	01 (3,7)
<i>C. parapsilosis</i>	01	-	01 (3,7)
<i>C. tropicalis</i>	02	-	02 (7,4)
Total	17 (62,9)	07	27 (100)

Teste exato de Fisher ($p < 0,05$)

Foram avaliados os dados clínicos de 23 pacientes que desenvolveram candidemia, no período estudado, a idade dos pacientes variou de seis dias a 88 anos, média 40,2 ($\pm 33,3$) anos, sendo 64,0% adultos e 36,0%. A Clínica Médica foi

a unidade de internação com prevalência mais alta de candidemia (43,0%); entre as unidades de terapia intensiva (UTI) as prevalências mais altas foram em adultos (61%), seguida da UTI neonatal (26%). Treze pacientes (57,0%) foram a óbito durante a hospitalização (Tabela 02).

Tabela 02. Distribuição de 23 casos de candidemia identificado em pacientes internados no Hospital Regional de Presidente Prudente - SP, entre 2014 e 2018.

Pacientes (n=23)	Características	N (%)
Sexo	Masculino	11 (48%)
	Feminino	12 (52%)
Unidade de internação	Clínica cirúrgica	4 (17%)
	Clínica médica	10 (43%)
	Oncologia	1 (4%)
	Pediatria	8 (35%)
UTI	Adulto	14 (61%)
	Não	2 (9%)
	Neonatal	6 (26%)
	Pediatria	1 (4%)
Evolução do paciente	Alta	10 (43%)
	Óbito	13 (57%)

Não houve novo episódio de candidemia após a resolução do caso nos pacientes. A distribuição das espécies de *Candida* não diferiu em função da unidade de internação dos pacientes, como revela a Tabela 03.

Tabela 03: Distribuição das espécies de *Candida* isoladas de corrente sanguínea de pacientes internados no Hospital Regional de Presidente Prudente - 2014 a 2018, segundo unidade de internação em um hospital terciário de Presidente Prudente.

Tipo fungo	Clínica cirúrgica	Clínica médica	Oncologia	Pediatria
<i>C. albicans</i>	4 (100%)	8 (80%)	0 (0%)	7 (88%)
<i>C. parapsilosis</i>	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Candida</i> sp	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>C. tropicalis</i>	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	1 (13%)
Total	4 (100%)	10 (100%)	1 (100%)	8 (100%)

Teste de aderência = $p=0,00371$

O risco de morte em pacientes com candidemia estão sumarizados na Tabela 04. Em relação a letalidade a Clínica Médica foi a unidade de internação com maior prevalência de mortes por candidemias (61,0%) ($p=0,0015$), e a idade acima de 60 anos é um fator de risco para o óbito entre os pacientes com candidemia ($p=0,0003$).

As principais comorbidades associadas a morte em pacientes com candidíase foram Doença gastrointestinal (38,0 %), seguida de doenças cardiovascular (15,0%) ($p=0,0016$), como revela a Tabela 04. A idade acima de 60 anos foi fator de risco para a morte por candidemia (dentro de 30 dias após o diagnóstico), e os pacientes internados na UTI neonatal apresentaram 3% de chances menor em comparação com os pacientes internados na UTI adulto (Tabela 05).

Tabela 04. Principais intervenções e eventos agudos de 23 pacientes com candidemia atendidos em Hospital Regional de Presidente Prudente - Presidente Prudente (São Paulo, Brasil), entre 2014 e 2018. Distribuição segundo desfecho óbito e alta hospitalar.

Características de 23 pacientes com candidemia		Desfecho		p-valor (Teste - G)
		Óbito n=13	Alta n=10	
		n (%)	n(%)	
Idade		60 ± 25	14 ± 24	0,0003*
Unidade de internação	Clínica cirúrgica	4 (31%)	0 (0%)	0,0015
	Clínica médica	8 (61%)	2 (20%)	
	Oncologia	0 (0%)	1 (10%)	
	Pediatria	1 (8%)	7 (70%)	
Uso de cateter venoso central	Não	6 (46%)	8 (80%)	0,0922
	Sim	7 (54%)	2 (20%)	
UTI	Adulto	12 (92%)	2 (20%)	0,0022
	Neonatal	1 (8%)	5 (50%)	
Comorbidades	Doença cardiovascular	3 (23%)	0 (0%)	0,0016
	Doença gastrointestinal	5 (38%)	0 (0%)	
	Doença pulmonar	2 (15%)	0 (0%)	
	Doença Renal Crônica	2(15%)	1 (10%)	
	Não	1 (8%)	9(90%)	

* T-Student na comparação das idades entre os grupos.

Tabela 05. Distribuição de 23 casos de candidemia atendidos em hospital terciário de Presidente Prudente (São Paulo, Brasil), entre 2014 e 2018. Distribuição segundo fatores de risco para morte dentro de 30 dias após o diagnóstico de candidemia, de acordo com um modelo de regressão logística.

Fator de risco	Odds ratio	IC 95%	p-valor
Idade	1,06	1,02 – 1,11	0,0065
UTI (Neonatal x Adulto)	0,033	0,0002 – 0,4566	0,0109

Regressão logística multivariada

DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou a epidemiologia da candidemia em um hospital terciário da Região Oeste do estado de São Paulo (Brasil). Foram isoladas amostras da corrente sanguínea de 27 pacientes.

A taxa de incidência de candidemia foi de 0,88/1000 admissões entre os anos de 2014 e 2018. Foram observadas mudanças significativas da incidência ao longo destes anos, com maior número de casos nos anos 2017 e 2018, este fato pode ser explicado pela melhora no método de diagnóstico realizado pelo laboratório, melhora no sistema de notificação do CCIRAS ou ainda, pelo aumento da complexidade de atendimento ao paciente. Marçon⁽¹⁶⁾, em estudo realizado entre 2011 e 2016 na cidade de Bauru – São Paulo encontrou taxa de incidência de 0,68/1000 admissões⁽¹⁶⁾. Por outro lado, estudos nacionais têm demonstrado taxas mais elevadas. Colombo e colaboradores, entre os anos de 2006 e 2007, encontraram taxas maiores para hospitais públicos (2,42/1000 admissões) e menores para os privados (0,91/1000 admissões)⁽¹²⁾. Canela e colaboradores, em estudo realizado em Ribeirão Preto – São Paulo, entre os anos de 2014 e 2015, encontrou incidência de 1,52 casos/1000 admissões⁷. Medeiros e colaboradores, em estudo na região nordeste do Brasil, observaram taxa de 2,23/1000 admissões⁽¹⁷⁾.

Esta variabilidade de incidências pode estar relacionada a complexidade de atendimento dos serviços avaliados, informação que não foi possível ser avaliada nos estudos citados.

C. albicans foi a espécie mais prevalente (85,2%) e, dentre as *C. não-albicans* (14,8), a mais frequente foi *C. tropicalis* e *C. parapsilosis*, em um caso a espécie não foi identificada pelo laboratório. Comparando-se a prevalência das espécies observadas no presente estudo com a média das prevalências observadas em estudos brasileiros^(7-12,18-20) observa-se que, neste estudo, foi maior a frequência de *C. albicans* e menor a de *C. parapsilosis*. A prevalência de *C. não-albicans* diferiu de outros trabalhos brasileiros e latinos, nos quais *C. parapsilosis*, em geral, é a espécie mais encontrada^(3,10,11), também chama a atenção o fato de *C. glabrata*, não ser redundante em caso de candidemia no presente estudo, contrariando os achados observados em outro hospital terciário do interior do estado de São Paulo, em Campinas, que revelou maior prevalência

(19%) de *C. glabrata* entre as *C. não-albicans* ⁽⁷⁾, achado que pode indicar diferença no perfil das espécies associadas de acordo com a região estudada. ^(7,13)

Internação em unidades de terapia intensiva, uso de cateter venoso central, uso prévio de antibióticos e, em menor frequência, de antifúngicos foram associados por diversos autores. ^(8,10,11) No presente estudo também observamos relação dos casos de candidemia com a permanência do paciente em UTI, e presença de cateter central, a candidemia foi diagnosticada durante a internação em 91,3% dos casos, embora, apesar de tratamento adequado, 56,5% tenham evoluído para óbito, o que sugere que esta hipótese diagnóstica deve ser levada em consideração, para instituição precoce do tratamento. A letalidade média tem variado entre 52,0% e 55,4%, ^(7,12,13,18) embora valor mais elevado já tenha sido revelado, confirmando a gravidade da doença. ^(13, 21)

Este estudo encontrou mortalidade por candidemia em 30 dias de 56,5%. Dado semelhante a um estudo nacional recente que identificou mortalidade em 30 dias de 55,9% ⁽¹⁷⁾, porém realizado em serviço médico onde não há internações pediátricas e neonatais. Nesta população, como também demonstrado no nosso estudo, tem mortalidade bem inferior a população adulta. Na avaliação de 16 hospitais brasileiros, a taxa de mortalidade foi mais elevada, de 72% ⁽¹³⁾. No entanto, este estudo foi realizado entre os anos de 2007 e 2010, período em que o uso das equinocandinas ainda era restrito. O nosso estudo não avaliou a terapia antifúngica empregada, mas isso pode estar relacionado ao fármaco de escolha para tratamento. Cleveland e colaboradores compararam a mortalidade em pacientes com candidemia em dois períodos, de 1998 a 2000 e de 2008 a 2011 na cidade de Baltimore – EUA, e observaram a redução da taxa de óbito de 50,0 para 28,0% ($p < 0,001$). ⁽²²⁾ Embora não tenham avaliado a terapia antifúngica, é sabido que nos EUA o uso amplo da equinocandina nos hospitais ocorreu nos anos de 2003 e 2004, o que pode ter contribuído de modo significativo para esta redução da mortalidade, devido a elevada potência desta classe de antifúngicos.

No nosso estudo a expectativa de óbito tende a aumentar com a idade, isto é, a cada ano de vida do paciente a probabilidade de chance de óbito com candidemia é 6% maior, já na UTI neonatal apresentou 3% (30 vezes) à menos chance de óbito em comparação com os da ala adulta, corroborando achados de outros autores ⁽¹⁴⁾, considerando esses dados, o mau estado geral do paciente

pode considerado como um fator importante para a mortalidade observada entre os adultos com candidemia.

Além da idade, outros fatores que contribuem para as altas taxas de mortalidade associadas às infecções fúngicas são o diagnóstico lento e a dificuldade na escolha do tratamento farmacológico.^(15,22) Tais fatores são atribuídos à inespecificidade dos sintomas das infecções fúngicas, particularmente no início do processo infeccioso e pelo fato dos métodos de diagnósticos serem demorados e de difícil execução. Somando-se a estas dificuldades, acrescenta-se a constante variação do perfil de suscetibilidade aos antifúngicos das espécies envolvidas em candidemia.⁽¹⁵⁾

A presença de doença gastrointestinal foi identificada em 38,5% dos casos de candidemia e foi fator de risco para morte ($p=0,0016$). O que pode estar relacionada a quebra do sistema imune presente no intestino, com redução da barreira mucosa e, conseqüentemente, maior possibilidade de translocação por leveduras do gênero *Candida* presentes na microbiota. O trato gastrointestinal é um importante local de colonização, que pode anteceder quadro de fungemia, por alterações da microbiota residente e pela translocação do patógeno através do trato gastrointestinal, no qual colonização por *Candida* sp é observada em até 70% da população normal. A maior parte das candidemias é precedida por colonização pela mesma espécie de levedura^(9,13,23). Métodos de genotipagem mostraram similaridade entre amostras colonizadoras e infectantes, demonstrando a provável origem endógena da maioria das infecções por tais patógenos.⁽²⁴⁾

Os resultados demonstram a importância de se conhecer a prevalência das espécies de *Candida*, que deve fazer parte da rotina do laboratório de Microbiologia.

Esta é a primeira descrição de infecção na corrente sanguínea por espécies de *Candida* região do Oeste Paulista, São Paulo, Brasil, e confirma a importância das infecções invasivas por *Candida* spp. na evolução do paciente hospitalizado, principalmente quando idosos e neonatos estão envolvidos.

Referências

1. Fidel Jr PL, Vazquez JA, Sobel JD. *Candida glabrata*: review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to *C. albicans*. Clin Microbiol Rev. 1999; 12(1): 80–96.
2. Enjalbert B, MacCallum DM, Odds FC, Brown AJP. Niche-specific activation of the oxidative stress response by the pathogenic fungus *Candida albicans*. Infect Immun. 2007; 75(5): 2143–51.
3. Wisplinghoff H, Ebbers J, Geurtz L, Stefanik D, Major Y, Edmond MB, et al. Nosocomial bloodstream infections due to *Candida* spp. in the USA: Species distribution, clinical features and antifungal susceptibilities. Int J Antimicrob Agents. 2014; 43(1): 78–81.
4. Melhem MS, Bertoletti A, Lucca HR, Silva RB, Meneghin FA, Szeszs MW. Use of the VITEK 2 system to identify and test the antifungal susceptibility of clinically relevant yeast species. Braz J Microbiol. 2014; 44(4): 1257-66.
5. Figueiredo-Carvalho MH, Barbedo LS, Oliveira MM, Brito-Santos F, Almeida-Paes R, Zancopé-Oliveira RM. Comparison of Commercial Methods and the CLSI BrothMicrodilution to Determine the Antifungal Susceptibility of *Candida parapsilosis* Complex Bloodstream Isolates from Three Health Institutions in Rio de Janeiro, Brazil. Mycopathologia. 2014; 178(1-2): 27-35.
6. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016; 62(4): e1–50.
7. Canela HMS, Cardoso B, Vitali LH, Coelho HC, Martinez R, Ferreira MES. Prevalence, virulence factors and antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from bloodstream infections in a tertiary care hospital in Brazil. Mycoses. 2018; 61(1): 11-21.
8. Moretti ML, Trabasso P, Lyra L, Fagnani R, Resende MR, de Oliveira Cardoso LG, et al. Is the incidence of candidemia caused by *Candida glabrata*

increasing in Brazil? Five-year surveillance of *Candida* bloodstream infection in a university reference hospital in southeast Brazil. *Med Mycol.* 2013; 51(3): 225–30.

9. Wille MP, Guimarães T, Campos Furtado GH, Colombo AL. Historical trends in the epidemiology of candidaemia: Analysis of an 11-year period in a tertiary care hospital in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2013; 108(3): 288–92.
10. Hinrichsen SL, Falcão E, Vilella TAS, Colombo AL, Nucci M, Moura L, et al. Candidemia em hospital terciário do nordeste do Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008; 41(4): 394-8.
11. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Nouér SA, Arthington-Skaggs B, Da Matta DA, et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: A nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol.* 2006; 44(8): 2816–23.
12. Colombo AL, Garnica M, Aranha Camargo LF, Da Cunha CA, Bandeira AC, Borghi D, et al. *Candida glabrata*: an emerging pathogen in Brazilian tertiary care hospitals. *Med Mycol.* 2013; 51(1): 38-44.
13. Doi AM, Pignatari ACC, Edmond MB, Marra AR, Camargo LFA, Siqueira RA, et al. Epidemiology and Microbiologic Characterization of Nosocomial Candidemia from a Brazilian National Surveillance Program. *PLoS One.* 2016; 11(1): e0146909.
14. Hirano R, Sakamoto Y, Kudo K, Ohnishi M. Retrospective analysis of mortality and *Candida* isolates of 75 patients with candidemia: a single hospital experience. *Infect Drug Resist.* 2015; 8: 199-205.
15. Cannon RD, Holmes AR, Mason AB, Monk BC. Oral *Candida*: Clearance, Colonization, or Candidiasis? *J Dent Res.* 1995; 74(5): 1152–61.
16. Marçon CMRP. Caracterização de *Candida* spp. isoladas da corrente sanguínea de pacientes internados em hospital terciário de Bauru. [dissertação] São Paulo: UNESP; 2019.
17. Medeiros MAP, Melo APV, Bento AO, Souza LBFC, Bezerra Neto FAB, Garcia

- JBL, et al. Epidemiology and prognostic factors of nosocomial candidemia in Northeast Brazil: A six-year retrospective study. *Plos One* 2019; 14(8): e0221033.
18. Ruiz LS, Sugizaki MF, Montelli AC, Matsumoto FE, Pires MFC, Da Silva BCM, et al. Fungemia by yeasts in Brazil: Occurrence and phenotypic study of strains isolated at the Public Hospital, Botucatu, São Paulo. *J Mycol Med.* 2005; 15(1): 13–21.
 19. Neufeld PM, Melhem MSC, Szeszs MW, Ribeiro MD, Amorim ELT, Silva M, et al. Nosocomial candidiasis in Rio de Janeiro State: Distribution and fluconazole susceptibility profile. *Braz J Microbiol.* 2015; 46(2): 477-84.
 20. Gaspar GG, Meneguetti MG, Auxiliadora-Martins M, Basile-Filho A, Martinez R. Evaluation of the predictive indices for candidemia in an adult intensive care unit. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015; 48(1): 77-82.
 21. Motta FA, Dalla-Costa LM, Muro MD, Cardoso MN, Picharski GL, Jaeger G, et al. Risk factors for candidemia mortality in hospitalized children. *J Pediatr (Rio J).* 2017; 93(2): 165-71.
 22. Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, Stein B, Hollick R, Lockhart SR, Magill SS, Derado G, Park BJ, Chiller TM. Changes in incidence and antifungal drug resistance in candidemia: results from population-based laboratory surveillance in Atlanta and Baltimore, 2008-2011. *Clin Infect Dis.* 2012; 55(10): 1352-61.
 23. Cole GT, Halawa AA, Anaisse EJ. The role of the gastrointestinal tract in hematogenous candidiasis: from the laboratory to the bedside. *Clin Infect Dis.* 1996 May; 22 (suppl 2): S73-88.
 24. Nucci M, Anaisse EJ. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin Infect Dis.* 2001 Dec; 33(12): 1959-67.

APÊNDICE

FICHA DE COLETA DE DADOS DO PRONTUÁRIO DE PACIENTES.

Projeto: “Caracterização de *Candida* spp. Isoladas da corrente sanguínea de pacientes internados em hospital terciário de Presidente Prudente – São Paulo.”

Nome:.....
Prontuário:.....

Data de admissão hospital:..... Idade (anos/meses):.....

Data da alta:..... Data do óbito:.....

1-Unidade de internação

() clinica médica () clinica cirúrgica () pediátrica () queimados
() outra unidade

2-Unidade de terapia intensiva -UTI

() Adultos () Neonatal () Pediátrica () Coronária

3-Comorbidades: Não () Sim ()

() Doença Pulmonar () Doença Cardiovascular () Doença Neurológica
() Doença Gastrointestinal () Diabetes Mellitos () Tumores Sólidos
() Falência Renal Crônica

4-Cirurgia Previa (>30 dias)

() Gastrointestinal () Cardiovascular () Outra Cirurgia:.....

5-Uso de Cateter Venoso Central: () Sim () Não

6-Uso de Outros dispositivos médicos invasivos? () Sim () Não

7-Terapia com Esteroide: () Sim () Não

8-Terapia Imunossupressora: () Sim () Não

9-Eventos Agudos (durante a hospitalização)

() Eventos Cardiovasculares () Pneumonia () Perfuração Intestinal
() Choque Séptico () Falência Renal Aguda () Outros

10-Uso Prévio de Antibióticos () Sim () Não

11-Uso Prévio de Fungos () Sim () Não

12-Bacteremia Concomitante () Sim () Não

13-Terapia Antifúngica () Sim () Não

14-Antifungico Administrado () Sim () Não

ANEXO PARECER FINAL

07/04/2021

Certificado

UNOESTE - Universidade do Oeste Paulista

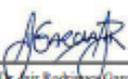
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

PPD - Programa de Pesquisa Docente
PPG - Programa de Pesquisa de Pós-Graduação

Parecer Final

Declaramos para os devidos fins que o Projeto de Pesquisa intitulado "CARACTERIZAÇÃO DE CANDIDA SPP. ISOLADAS DA CORRENTE SANGUÍNEA DE PACIENTES INTERNADOS EM HOSPITAL TERCIÁRIO DO OESTE PAULISTA.", cadastrado na Coordenadoria de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (CPDI) sob o número nº 4925 e tendo como participante(s) KELLY CRISTINA BARZAN YABUNAKA (discente), NATHALIA PREZOUTTO VENANCIO (discente), ALEXANDRE MARTINS PORTELINHA FILHO (docente), DANIELA VANESSA MORIS DE OLIVEIRA (orientador responsável), foi avaliado e APROVADO pelo COMITÊ ASSESSOR DE PESQUISA INSTITUCIONAL (CAPI) e COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP) da Universidade do Oeste Paulista - UNOESTE de Presidente Prudente/SP.

Presidente Prudente, 30 de Outubro de 2018.



Prof. Dair Rodrigues Garcia Jr.
Coordenador Científico da CPDI



Prof. Dr. Giselle Alborghetti Nizi
Coordenadora do CEP - UNOESTE

Coordenadoria de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação - CPDI - 18 3229-2079 - cpdi@unoeste.br
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP - 18 3229-2079 - cep@unoeste.br
Comissão de Ética no Uso de Animais - CEUA - 183229-2079 - ceua@unoeste.br

valide este documento em www.unoeste.br/sgp informando o código de segurança 83cca001ea256a9cddd1a41c1b60bb32