

Artigo de Revisão

Candidemia: Revisão bibliográfica

Candidemia: Literature review

Gabriela Margraf Gehring¹, Cláudia Maria Maio Carrilho², Marsilene Pelisson³, Márcia Perugini³, Zuleica Naomi Tano³

¹Santa Casa de Ponta Grossa, Ponta Grossa, PR, Brazil

²CCIH Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná, Londrina, PR, Brazil

³Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná, Londrina, PR, Brazil

Submissão: 18/10/15

Aceite: 02/12/15

gehring.gabriela@yahoo.com.br

RESUMO

Entre os fungos de interesse médico, as leveduras do gênero *Candida* são de extrema importância. Candidemia é a infecção de corrente sanguínea causada por leveduras do gênero *Candida* e uma importante causa de morbidade e mortalidade hospitalar. Estudos demonstram que a incidência de episódios de candidemia vem aumentando no decorrer dos anos, devido ao grande número de pacientes imunocomprometidos reconhecidos como de risco para essas infecções, como neutropênicos, transplantados, diabéticos, entre outros. Tendo em vista a atual incidência de episódios de candidemia em ambientes hospitalares com alta taxa de mortalidade, a importância do diagnóstico precoce e a dificuldade, entre os profissionais de saúde, em reconhecer os fatores de risco e o início empírico do tratamento com a escolha adequada do antifúngico, a revisão sobre esse tema se faz necessária. A metodologia empregada foi a revisão de literatura não sistemática. Observa-se a grande importância do reconhecimento dos fatores de risco e do início precoce da terapia antifúngica. Então, a terapia antifúngica empírica deve ser considerada em pacientes criticamente doentes com fatores de risco para candidíase invasiva e nenhuma outra causa conhecida de febre, e deve basear-se na avaliação clínica de fatores de risco, marcadores sorológicos para candidíase invasiva e/ou dados de cultura a partir de sítios não estéreis. Dados nacionais e locais de epidemiologia e susceptibilidade aos antifúngicos são de extrema importância para o melhor manejo e decisão clínica. O conhecimento da prevalência local também fornece subsídios necessários para adotar estratégias apropriadas para a terapia empírica e a profilaxia da candidemia.

DESCRITORES: Candidemia. Candidíase invasiva. Candida.

ABSTRACT

Among the medically important fungi, *Candida* species are of utmost importance. Candidemia is a bloodstream infection caused by *Candida* species and are an important cause of morbidity and mortality. Studies show that the incidence of candidemia has increased over the years due to the large number of immunocompromised patients recognized as risk factors for these infections, such as neutropenia, diabetes, transplant patients, among others. Given the current incidence of candidemia in hospital environments leading to high mortality rates, the importance of early diagnosis and the difficulty, among health professionals, of recognizing

the risk factors and early empiric treatment with the choice appropriate antifungal, review on this topic is needed. The methodology was not systematic review of the literature. Note the importance of the recognition of the risks and the early initiation of antifungal therapy. Then, empirical antifungal therapy should be considered in critically ill patients with risk factors for invasive candidiasis and no other known cause of fever, and should be based on clinical assessment of risk factors, serologic markers for invasive candidiasis and / or data culture from non-sterile sites. National and local data and epidemiology of fungal susceptibility data are extremely important for better management and clinical decision. Knowledge of local prevalence also provides subsidies necessary to adopt appropriate strategies for empirical therapy and prophylaxis.

KEYWORDS: Candidemia. Invasive candidiasis. *Candida*.

INTRODUÇÃO

Entre os fungos de interesse médico, leveduras do gênero *Candida* são de extrema importância, devido à alta frequência de colonização e infecção em seres humanos. Este fungo pode ser encontrado no trato gastrointestinal em 20 a 80% de adultos saudáveis.¹

A presença de fungos pode induzir a um largo espectro de respostas do hospedeiro, que podem resultar em colonização, infecção, sepse, distúrbios de hipersensibilidade ou reações tóxicas.² Muitas vezes a presença de *Candida* spp. no organismo faz com que o estabelecimento da distinção entre colonização e infecção seja muito difícil na prática clínica.

As infecções fúngicas podem ser classificadas em infecções superficiais ou profundas. Podem ser agrupadas comomicoses oportunistas (como a candidíase, criptococose e aspergilose), que ocorrem em hospedeiros imunocomprometidos ou micoses endêmicas (como a histoplasmose, blastomicose e coccidioidomicose), causadas por fungos geograficamente restritos infectando hospedeiros imunocompetentes.²

Candidemia é a infecção de corrente sanguínea causada por leveduras do gênero *Candida*. Infecções por espécies de *Candida* em corrente sanguínea são uma importante causa de morbidade e mortalidade hospitalar.

Acredita-se que a maioria dos casos de candidemia são adquiridos por via endógena, devido à translocação do agente patogênico através do trato gastrointestinal, rico em colonização por espécies de *Candida*. A maioria dos eventos de candidemia são precedidos de colonização pela mesma espécie de levedura, que é considerada como um fator de risco independente para o seu desenvolvimento.¹

Estudos demonstram que a incidência de episódios de candidemia vem aumentando no decorrer dos anos, especialmente a partir da década de 80, devido ao grande número de pacientes imunocomprometidos reconhecidos como de risco para essas infecções, como neutropênicos, transplantados, diabéticos, entre outros.³

Candidemia está associada com aumento do tempo de internação hospitalar, com aumento dos custos e a uma taxa de mortalidade, que pode variar de 25-60%.⁴ Outros estudos identificaram taxas de mortalidade bruta que variam de 46-75%.⁵ Em muitos casos, essa alta taxa é em parte causada por graves comorbidades subjacentes.⁶

Candida é a causa mais frequente de sepse fúngica grave ou choque séptico em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI).⁷ Além disso, a proporção de doentes com candidemia que desenvolvem sepse grave ou choque séptico está na faixa de 8-30% e 23-38%, respectivamente.⁸

As manifestações de candidíase invasiva são inespecíficas e o diagnóstico laboratorial e microbiológico ainda permanece como um grande desafio, devido ao alto percentual de hemoculturas com resultados falso-negativos.⁹

Também, a co-presença de bactérias que crescem rapidamente pode mascarar a presença de fungos em amostras clínicas estéreis.¹⁰ Neste sentido, estimativas demonstram que 27% de infecções de corrente sanguíneas hospitalares por *C. albicans* são polimicrobianas.¹¹

Além da mortalidade, o uso de recursos associado a este tipo de infecção também é muito significativo. Estimativas sugerem que o custo adicional é de até 40 mil dólares por paciente.¹²

JUSTIFICATIVA

Tendo em vista o atual aumento da incidência de episódios de candidemia em ambientes hospitalares com altas taxas de mortalidade, se faz necessária uma revisão sobre o assunto, abordando também a importância do diagnóstico precoce e a dificuldade, entre os profissionais de saúde, em reconhecer os fatores de risco e o início empírico do tratamento com o antifúngico adequado.

Neste contexto, a revisão de todos os aspectos clínicos, microbiológicos, epidemiológicos e métodos diagnósticos para levar ao melhor reconhecimento desta infecção grave e à escolha do tratamento correto, contribuindo para a queda da mortalidade e para a melhora do desfecho clínico do paciente.

OBJETIVO

Revisar as principais características clínicas, epidemiológicas, microbiológicas e métodos diagnósticos dos episódios de candidemia e as opções para o tratamento correto.

METODOLOGIA

Revisão de literatura não sistemática. A coleta de dados foi realizada por meio de fonte de informação digital. Foram selecionados artigos de revisão, diretrizes e artigos publicados em revistas científicas utilizando os sites de busca PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) e Science Direct (<http://www.sciencedirect.com/>), utilizando o termo *Candidemia*. Além disso, foram utilizadas indicações bibliográficas feitas em artigos. A pesquisa foi restrita a referências bibliográficas a partir do ano de 2004, na língua inglesa, portuguesa, espanhola e francesa.

REVISÃO DE LITERATURA

Epidemiologia: Em estudos mundiais, *Candida albicans* é a espécie mais frequentemente isolada de infecções superficiais e invasivas em diferentes sítios anatômicos atualmente. É uma levedura que exibe patogenicidade e fatores de virulência, incluindo a capacidade de aderir a vários epitélios e mucosas, além da presença de estruturas filamentosas produtoras de dimorfismo que ajudam na invasão de tecidos, termotolerância significativa e produção de enzimas como as proteases e fosfolipases.¹³

A incidência de candidemia em hospitais públicos terciários no Brasil é de aproximadamente 2,5 casos por mil admissões hospitalares, índice considerado duas a dez vezes maior que os registrados em hospitais europeus e americanos.¹⁴ Um estudo realizado na Inglaterra, País de Gales e Irlanda do Norte demonstrou que as taxas de candidemia foram maiores em homens do que mulheres na maioria das faixas etárias, particularmente em idosos com mais de 75 anos.¹⁵

Apesar de infecções bacterianas constituírem a causa mais comum de doença infecciosa em UTIs, as infecções fúngicas, principalmente candidemias, representam um problema preocupante de infecção hospitalar.¹⁶ Neste sentido, a incidência de candidemia, que varia de 2 a 6,7 por 1.000 admissões hospitalares, é de 5 a 10 vezes maior na UTI do que em enfermarias de clínica médica ou cirúrgica.²

Um estudo multicêntrico de Vincent e colaboradores, publicado em 2009, com a participação de 75 países, demonstrou que infecções fúngicas constituíram 20,9% das culturas

positivas em Unidades de Terapia Intensiva da Europa Ocidental.¹⁷ Outro estudo realizado nos Estados Unidos verificou que candidemia foi a quarta causa de infecções nosocomiais de corrente sanguínea.¹⁸

Pelo menos 17 espécies de *Candida* foram relatadas como causa de candidemia invasiva em seres humanos, mas cinco espécies (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. krusei*) representam mais de 90% dos casos.⁶ Historicamente, *C. albicans* tem sido o patógeno predominante com taxas de 80% ou superior na década de 1980.⁵

Atualmente, há evidência do aumento de incidência de espécies de *Candida* não-*albicans* como causa de candidemia.²⁰ Dados demonstraram que *Candida albicans* é responsável por menos de 50% das infecções de corrente sanguíneas causadas pelo gênero *Candida*.⁵

A epidemiologia da candidemia e a distribuição de espécies de *Candida* variam significativamente de país a país e região a região.¹⁹ Um estudo do Reino Unido com 102 pacientes e 107 episódios de candidemia demonstrou que a maioria dos casos identificou *C. albicans*, seguido de *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. lusitaniae* e *C. norvegensis*. Este mesmo estudo demonstrou uma taxa de mortalidade de 37%.²⁰

A espécie não-*albicans* predominante nos Estados Unidos é *C. glabrata*, com uma frequência estimada entre 20-25%.⁵ Em contrapartida, outros países têm notado um aumento dramático na incidência de *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*.⁵

A mudança para as espécies de *Candida* não-*albicans* como agentes causadores da candidíase invasiva tem sido relacionada com o aumento do uso de fluconazol na profilaxia ou terapêutica empírica.¹⁰ O estudo de Bassetti e colaboradores, em 2009, demonstrou que o uso controlado de fluconazol teve relação direta com a diminuição de candidemia por espécies de *Candida* não-*albicans*.²¹

C. parapsilosis é uma importante agente de candidemia e é responsável por 15-30% dos episódios de candidemias na maioria das séries publicadas no Brasil.¹⁴ A frequência de *C. parapsilosis* varia entre hospitais públicos e privados, porém é mais prevalente no serviço público.²²

Esta espécie de *Candida* tem grande capacidade de produzir biofilme e muitas vezes coloniza a pele dos profissionais de saúde.¹ Candidemia por *C. parapsilosis* está relacionada com a presença de cateter venoso central tanto na população pediátrica quanto nos adultos.¹⁰

Um aspecto importante em relação à *C. parapsilosis* é a mudança na taxonomia: devido ao seqüenciamento de genes essenciais diferentes dos isolados clínicos de *C. parapsilosis*, Tavanti e colaboradores, em 2005, caracterizaram a heterogeneidade genética

desta taxonomia. Como resultado, o "complexo psilosis" foi reclassificado para incluir três espécies: *C. parapsilosis*, *C. orthopsilosis* e *C. metapsilosis*.²³

Em relação a *Candida glabrata*, existe uma associação de episódios de candidemia por esta espécie com idade avançada do paciente e alta mortalidade.²⁴ Dados obtidos a partir de série de casos documentados até 2005 mostram que o isolamento de *C. glabrata* em episódios de candidemia foi responsável por não mais do que 5-8% de todos os episódios de fungemia em hospitais públicos.¹⁴

C. tropicalis é um potencial agente oportunista quando o paciente apresenta neutropenia e quando há supressão da flora bacteriana devido ao uso de antibióticos e danos na mucosa gastrointestinal.¹

C. krusei é outro importante patógeno entre os pacientes com doenças hematológicas malignas e entre receptores de transplantes de medula óssea, e é caracterizada por resistência intrínseca ao fluconazol.²⁵

Curiosamente, foi relatado que a exposição a piperacilina-tazobactam e vancomicina leva mais frequentemente a infecções por *C. krusei* do que a exposição ao fluconazol, porque esses antimicrobianos promovem a colonização da pele e do sistema gastrointestinal, tornando o hospedeiro humano mais vulnerável a infecções de corrente sanguínea por *C. krusei*.²⁶

Infecções invasivas causadas por *C. guilliermondii* ainda são pouco frequentes, embora existam vários relatos de casos, especialmente em pacientes com câncer.²⁷ Há pouca informação disponível na literatura em relação a esta espécie, porém há relatos de resistência *in vitro* de amostras clínicas de *C. guilliermondii* à anfotericina B, aos triazóis e às equinocandinas.¹

Como espécies de *C. glabrata* geralmente apresentam sensibilidade reduzida ao triazóis e espécies de *C. parapsilosis* reduziram sua susceptibilidade às equinocandinas, o conhecimento da epidemiologia local é fundamental para a seleção da terapia empírica adequada.⁶

Fatores de Risco: As variáveis que têm sido associadas com a presença de candidíase invasiva incluem alta pontuação no escore APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II), uso de antibióticos de amplo espectro, quimioterapia, evidências de colonização da mucosa por *Candida* spp., pancreatite, cateteres vasculares (principalmente cateteres venosos centrais), presença de nutrição parenteral, neutropenia, terapia de supressão imune, cirurgia prévia (especialmente gastrointestinal), insuficiência renal ou hemodiálise e permanência prolongada na UTI (especialmente na UTI cirúrgica).⁶

Leon e seus colaboradores, em 2006, desenvolveram um sistema de pontuação que pode ser realizado à beira do leito denominado “*Candida score*”. Foi um estudo observacional e multicêntrico, no qual eles examinaram a incidência de candidíase invasiva entre os pacientes em uma UTI cirúrgica com sepse, nutrição parenteral total (NPT) e colonização multifocal por *Candida*.²⁸

O valor de um ponto foi atribuído a cada um dos quatro fatores de risco (colonização multifocal: 1 ponto, NPT: 1 ponto, cirurgia prévia: 1 ponto e presença de sepse: 2 pontos). Os pacientes com uma pontuação superior a 2,5 obtiveram aproximadamente 8 vezes mais probabilidade de ter candidemia provada do que os pacientes com uma pontuação de 2,5 ou menos.

Outro estudo, realizado em 2007, avaliou uma regra de predição de risco clínico para a candidíase invasiva. Entre 3000 pacientes de Unidades de Terapia Intensiva nos Estados Unidos e no Brasil, a combinação de vários fatores foi preditiva de candidíase invasiva em pacientes que haviam sido internados na UTI por pelo menos 3 dias.²⁹

Este estudo identificou fatores de risco maiores e menores. Os dois maiores fatores de risco incluíram o uso de um antibiótico sistêmico e a presença de cateter venoso central. Os fatores de risco menores foram: NPT, diálise, cirurgia na semana anterior, pancreatite e uso de esteróides ou outros agentes imunossupressores. Doentes que apresentavam os dois principais fatores de risco e pelo menos 2 fatores de risco menores constituíram o grupo de alto risco.

Outro estudo observou que a idade avançada e a presença de choque séptico são consistentemente associadas com altas taxas de mortalidade, demonstrando a necessidade de atenção nestes grupos, com a introdução precoce de terapia antifúngica caso seja necessário.²⁰

Também a idade avançada, a presença de câncer e de diabetes são considerados fatores de alto risco de desenvolver infecção por *Candida glabrata*.³⁰

Diagnóstico Precoce: O diagnóstico de candidíase em pacientes de risco requer um exame clínico cuidadoso para identificar lesões de pele e alterações oculares consistentes com candidemia, além de culturas de sangue.¹

O diagnóstico microbiológico de infecção fúngica pode ser realizado através de técnicas tradicionais, como exame macro e microscópico, culturas ou sorologias. Pode-se também realizar o diagnóstico por meio de métodos mais recentes, que incluem a detecção de antígenos e amplificação de ácidos nucleicos.³¹

O *guideline* brasileiro do manejo de candidíase enfatiza a necessidade de que “todos os centros médicos que tratam pacientes com risco de desenvolver infecções fúngicas invasivas devam ter um laboratório de microbiologia capaz de identificar as principais

espécies de fungos de interesse médico. Não há nenhum elemento técnico, médico ou administrativo que suporte que o corpo clínico de hospitais terciários trabalhe em centros médicos sem o suporte básico de diagnóstico micológico”.¹

A coleta de hemoculturas é um procedimento obrigatório em qualquer paciente com suspeita clínica de infecção sistêmica por *Candida* spp., e alguns cuidados devem ser tomados para otimizar a recuperação do agente, como antisepsia apropriada, coleta de hemoculturas antes do início do antimicrobiano, coleta de no mínimo 2 amostras com no mínimo 20ml de sangue cada e o uso de sistemas automatizados no monitoramento dos frascos.¹

O método de cultura consiste em incubar o frasco a 36° C durante dias ou semanas. A presença de leveduras pode ser identificada com base na assimilação/fermentação de açúcares utilizando sistemas automatizados ou semi-automáticos.³²

Dois áreas de intensa investigação destinadas a melhorar a identificação precoce da candidíase invasiva incluem novos ensaios de laboratório e predição de doença com base em fatores de risco.⁶

Infelizmente, há falta de achados clínicos específicos e objetivos para o diagnóstico de candidíase invasiva.⁵ Além disso, o diagnóstico padrão ouro para o diagnóstico é o isolamento do organismo em hemoculturas, no entanto, a cultura de sangue para espécies de *Candida* é pouco sensível.³³

Estima-se que os sistemas de hemocultura modernos são capazes de detectar apenas 50 a 67% dos casos de candidemias. Além disso, a detecção de *Candida* spp. nas hemoculturas geralmente é demorada, muitas vezes mais do que 24 horas.⁶ Então, a espera dos resultados da hemocultura e dos testes de sensibilidade leva a um atraso significativo na terapia adequada e por sua vez maior mortalidade.⁶

O crescimento relativamente lento desses organismos em sistemas de cultura levou ao desenvolvimento de vários estudos de diagnóstico com base em outros métodos para a detecção de componentes da parede celular de fungos, antígenos, ou de ácidos nucleicos secretados no sangue.⁶

Testes sorológicos aprovados nos Estados Unidos ou na Europa incluem a detecção de anticorpos ou antígenos manana e (1,3)-beta-D-glucana. Na Europa, um sistema de identificação de ácido nucleico é aprovado para a detecção no sangue de certas bactérias e fungos, incluindo as cinco espécies de *Candida* mais comumente encontradas.⁶

A manana (M) é um antígeno da parede celular fúngica que pode ser detectado em fluidos do paciente com *Candida*, assim como os anticorpos anti-M. A combinação dessas

duas detecções tem sido defendida para distinguir colonização e infecção invasiva por *Candida* spp.³⁴

Em uma meta-análise de 14 estudos retrospectivos, dos quais sete foram realizados em UTI e com pacientes cirúrgicos, a detecção de manana sérica teve uma sensibilidade de 58% e uma especificidade de 93% para o diagnóstico de candidíase invasiva.³⁵

Mais recentemente, os ensaios colorimétricos têm sido comercializados para detectar (1,3)-beta-D-glucana (BG), que são os principais componentes da parede celular de *Candida* spp. e de outros fungos clinicamente importantes, com exceção de criptococos e zigomicetos.³⁴

A maioria dos estudos para análise dessa metodologia foram realizados em doentes hemato-oncológicos, e apenas alguns com foco em pacientes de UTI. Com base em uma análise de 11 estudos selecionados, a sensibilidade do BG para o diagnóstico de infecções por *Candida* spp. prováveis ou comprovadas foi de 75%.²

Hemodiálise, mucosite severa, infecções bacterianas sistêmicas, uso de antibióticos ou produtos de sangue humano têm sido associados a resultados falsos positivos, especialmente em pacientes de alto risco.³⁶

A publicação de um estudo francês de 2008 mostra a superioridade do ensaio da detecção da (1,3)-beta-D-glucana para o diagnóstico de infecção fúngica invasiva (IFI). No entanto, alguns pacientes com IFI apresentaram resultados negativos desta detecção e resultados positivos para a detecção de Manana.³⁴

Este estudo então conclui que a utilização combinada destes ensaios iria melhorar o desempenho do diagnóstico, porém com aumento do custo. Duas questões precisam ser avaliadas para o uso correto da detecção de BG como a incidência de resultados falso-positivos em pacientes sem IFI e o benefício de monitorização dos níveis de BG em amostras repetidas de pacientes selecionados com risco de IFI.

Outra moderna técnica de diagnóstico é a realização do PCR (Reação em Cadeia da Polimerase). A detecção de fungos por PCR é um verdadeiro desafio. A razão principal é que a parede da célula fúngica interfere com a lise celular e a liberação de DNA, resultando em testes falsos negativos. A tecnologia por PCR para fungos também é propensa a resultados falso-positivos devido à contaminação exógena por fungos saprófitas.²

Apesar de promissor, existe a necessidade de uma validação prospectiva destas ferramentas diagnósticas e maior disponibilidade, porque atualmente apenas alguns centros acadêmicos ou laboratórios de referência possuem essas técnicas avançadas disponíveis.⁶ Até

resultados confirmatórios estarem disponíveis, o uso rotineiro destes novos ensaios de diagnóstico permanecerá investigativo.⁶

Tratamento: A importância do tratamento antifúngico precoce e a falta de sensibilidade e da longa duração dos testes diagnósticos têm levado ao desenvolvimento de estratégias de tratamento empíricos e pré-emptivos.⁶

Um estudo retrospectivo que analisou 157 pacientes com candidemia mostrou uma melhora da sobrevida quando a terapia com antifúngico apropriada foi administrada dentro de 12 horas após a coleta das hemoculturas (mortalidade de 11,1% x 33,1%).³⁷

Garey e colaboradores, em 2006, estudaram 230 pacientes com candidemia e prescrição de fluconazol e demonstrou que a mortalidade foi menor (15,4%) quando o fluconazol foi iniciado no mesmo dia em que a cultura foi realizada. Se o fluconazol foi prescrito no dia 1, a mortalidade foi de 23,7%, no dia 2 de 36,5% e após 3 dias de 41,4% ($p=0,0009$).³⁸

Uma publicação de 2009, realizado por Patel e colaboradores, também demonstrou que pacientes que receberam o tratamento antifúngico adequado dentro das primeiras 15 horas obtiveram melhora da sobrevida. Estes estudos demonstram fortemente a importância da terapia antifúngica apropriada precoce e a necessidade de melhorar a identificação da doença.³⁹

De acordo com Colombo e colaboradores, em 2013, os médicos devem considerar o uso de terapêutica antifúngica empírica em pacientes criticamente doentes com fatores de risco para candidemia e manifestações clínicas de infecção que não está respondendo ao tratamento para infecções bacterianas.¹

Os critérios para início da terapia antifúngica empírica ainda permanecem sem definição. O início precoce da terapia antifúngica pode reduzir a morbidade, mortalidade e tempo de internação em pacientes críticos, porém o uso generalizado desses agentes deve ser equilibrado com o risco de toxicidade, custos, e a possibilidade do surgimento de resistência.³⁰

Sabe-se que o início da terapia antifúngica empírica deve ser considerada em paciente criticamente enfermos com a presença de fatores de risco para candidíase invasiva e nenhuma outra causa conhecida de febre.³⁰

Uma vez feito o diagnóstico definitivo ou a forte suspeita de candidemia em um paciente internado, o próximo passo é definir qual será a classe antifúngica de escolha e a dose adequada.

As classes de antifúngicos diferem quanto ao mecanismo de ação, espectro, toxicidade e farmacocinética. Atualmente há 3 classes de antifúngicos, com um total de 8 drogas aprovadas pelo FDA (US Food and Drug Administration): polienos, triazóis e equinocandinas.⁶

Há ainda uma outra droga antifúngica, chamada fluocitosina, que demonstra ampla atividade antifúngica contra espécies de *Candida*, com exceção de *C. krusei*. Esta droga está disponível apenas em formulação oral.³⁰

A flucitosina raramente é administrada como agente único, mas é geralmente combinada com a anfotericina B para pacientes com doenças invasivas, como a endocardite por *Candida* spp. ou meningite. Ocasionalmente, é utilizada para o tratamento de candidíase do trato urinário por organismos susceptíveis.³⁰

A classe dos polienos inclui as apresentações de anfotericina B, cujo mecanismo de ação é partilhado com outros polienos e baseia-se na ligação da porção hidrofóbica da molécula de anfotericina B com porção do ergosterol da membrana da célula fúngica, produzindo um agregado que forma canais trans-membrana.⁴⁰

Estes defeitos provocam a despolarização da membrana e um aumento da permeabilidade da membrana para prótons e cátions monovalentes. Ligações intermoleculares de hidrogênio interagem entre os grupos hidroxil, carboxil e amino e estabilizam o canal na sua forma aberta, destruindo sua atividade e permitindo que conteúdos citoplasmáticos extravasem, levando a morte celular.⁴¹

Anfotericina B também tem a capacidade de se ligar ao colesterol da membrana de células de mamíferos, motivo responsável por uma grande fração de seu potencial tóxico.⁴⁰ Os principais efeitos colaterais da anfotericina deoxicolato são o distúrbio hidroeletrólítico e a insuficiência renal. Até 50% dos pacientes apresentam toxicidade relacionada com a perfusão, que inclui náuseas, vômitos, febre, arrepios, calafrios, mialgia, e raramente broncoespasmo e hipóxia.⁶

Da classe dos triazóis, os agentes aprovados para o tratamento de candidemia são o Fluconazol e o Voriconazol. Os antifúngicos azóis são um grupo de fármacos sintéticos fungistáticos caracterizados por possuírem um anel de imidazol livre unido mediante uma ligação N-C a outros anéis aromáticos. Inibem enzimas oxidativas associados com o citocromo P450, bloqueando a conversão do lanosterol em ergosterol e produzindo uma alteração na membrana das células fúngicas.⁴²

A última e mais moderna classe é a das equinocandinas, que inclui a caspofungina, a micafungina e a anidulafungina. Equinocandinas inibem de forma não competitiva a síntese

de beta-(1,3)-D-glucano, presente em fungos mais patogênicos. Os mecanismos envolvidos na síntese de beta-(1,3)-glucano, em conjunto com os de beta-(1,6)-glucano, constituem o componente principal da parede celular.⁴³

As equinocandinas destroem a integridade da parede celular, o que leva a um desequilíbrio osmótico e, conseqüentemente, lise celular. Esta lise celular é particularmente marcada nas espécies de *Candida*, nas quais as equinocandinas são fungicidas. Nas espécies de *Aspergillus*, a síntese de beta-(1,3)-D-glucano é apenas acessível na fase de crescimento celular. A atividade lítica é apenas nas extremidades dos ramos e filamentos e menor em áreas onde a síntese parietal está completa, de maneira que o efeito geral é fungistático.⁴³

A anfotericina B e suas formulações lipídicas são potentes contra a maioria das espécies de *Candida*. Entre as espécies que são menos susceptíveis a esta droga estão a *C. glabrata* e *C. krusei*, que possuem CIM (concentração inibitória mínima) de 4 e 8 mg/ml, respectivamente, em comparação com CIM de 1 mg/ml para *C. albicans*.⁵

Ainda que o CIM para *C. lusitanae* seja muitas vezes comparável com a de *C. albicans* em testes de susceptibilidade inicial, esta espécie é notável para o desenvolvimento de resistência durante o tratamento com anfotericina B.⁶

O fluconazol e o voriconazol são também ativos contra a maioria das espécies de *Candida*, incluindo *C. albicans*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*. A atividade reduzida do fluconazol é uma preocupação para algumas espécies como *C. glabrata* e a *C. krusei*.⁵

Candida krusei é inerentemente resistente ao fluconazol. Por outro lado, a resistência ao fluconazol em *C. glabrata* varia conforme a localização geográfica, com taxas de 14% a 23%, com um adicional de 5% suscetível apenas ao aumento das doses de fluconazol (dose-dependente).⁵

O voriconazol tem um espectro de ação mais amplo do que o fluconazol, e é ativo contra espécies de *Candida* que incluem *C. glabrata* e *C. krusei*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichosporon* spp., *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Scedosporium apiospermum*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* e *Paracoccidioides brasiliensis*.¹ É recomendado para o descalonamento para via oral em casos selecionados de candidíase por *C. krusei* ou *C. glabrata* voriconazol-susceptível.³⁰

Porém, a necessidade de uma administração mais frequente, farmacocinética menos previsível, maior interação medicamentosa e baixa tolerância em comparação a outros antifúngicos sistêmicos, torna o voriconazol uma opção menos atrativa.³⁰

As equinocandinas oferecem um amplo espectro que inclui atividade contra *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* e *C. krusei*. Porém, *C. guilliermondii* e *C. parapsilosis* reduziram a sua suscetibilidade à esta classe.

Dado o mau prognóstico da infecção no Brasil, a alta taxa de sucesso de tratamento clínico e laboratorial de candidemia quando um antifúngico de largo espectro com atividade fungicida é utilizado a partir do início do tratamento, e a menor taxa de toxicidade das equinocandinas em comparação com qualquer formulação de anfotericina B, o *guideline* brasileiro, publicado em 2013, sugere que a melhor opção para o tratamento inicial seria uma das três equinocandinas.¹

O *guideline* brasileiro ainda diz que “o melhor uso de Fluconazol deve ser considerado em terapia sequencial para completar um período mínimo de 14 dias de tratamento após a determinação do agente etiológico e sobre a documentação de uma resposta clínica favorável ao tratamento com equinocandinas”.¹

Formulações lipídicas de anfotericina B são alternativas para pacientes que não respondem às equinocandinas, são intolerantes a essa classe terapêutica, ou que desenvolvem endocardite ou meningite.³⁰ Podem ser usadas também para o tratamento de osteomielite.

No entanto, o *guideline* americano, publicado em 2009, sugere iniciar o tratamento com fluconazol em pacientes não graves e sem exposição prévia recente aos azóis, mas favorece o uso da equinocandinas em pacientes mais graves, com exposição prévia recente aos azóis.³⁰

Este consenso sugere também o descalonamento de uma equinocandina ao fluconazol em pacientes com o isolamento de espécies sensíveis ao fluconazol que encontram-se clinicamente estáveis.

Todos os pacientes com candidemia devem ter pelo menos um exame de fundoscopia com a dilatação da pupila realizada por um oftalmologista, na procura de endoftalmite.³⁰

Pacientes com endoftalmite podem não responder às equinocandinas, dada a sua baixa taxa de penetração ocular. Nesta situação, os melhores resultados são esperados com fluconazol ou voriconazol.⁴⁴

A intervenção precoce com a realização do procedimento de vitrectomia parcial e/ou aplicação de antifúngico intravítreo pode ser necessária em casos graves. Nesses, recomenda-se a terapia antifúngica por um período de quatro a seis semanas, com acompanhamento de um oftalmologista.³⁰

Além disso, outro cuidado necessário e que faz parte do tratamento do paciente com episódio de candidemia é a remoção do cateter venoso central (CVC), de acordo com o último

guideline americano.³⁰ A razão para a remoção do CVC em pacientes com candidemia é o fato de que a *Candida* pode colonizar o cateter, produzindo um biofilme, e a não remoção pode resultar na persistência do foco de infecção.

No entanto, o *guideline* brasileiro considera esperar 72h após o início da terapia antifúngica para definir a necessidade de remoção do CVC, já que esta não necessita ser a abordagem recomendada em alguns cenários para pacientes específicos.¹

Em pacientes críticos não-neutropênicos que apresentam sepse grave, bem como em casos de surtos de candidemia nos pacientes recebendo mais de 3 dias de um agente antifúngico sistêmico com atividade contra o patógeno isolado, a remoção inicial da CVC pode ser considerada.¹

Em um ensaio clínico com publicação recente de um grupo brasileiro, os autores avaliaram o efeito da retirada precoce do CVC em 842 pacientes com candidemia.⁴⁵ O resultado do estudo foi que a retirada precoce do cateter não demonstrou nenhum benefício clínico no desfecho, com a sugestão da reavaliação baseada em evidências das recomendações atuais.

A terapia combinada é frequentemente usada para tratamento de várias infecções graves. No entanto, terapia antifúngica combinada não tem sido muito estudada para tratamento de candidíase invasiva.⁶

No que diz respeito ao tempo de tratamento, em todos os ensaios randomizados realizados com agentes antifúngicos na última década, a duração da terapia antifúngica foi de pelo menos 14 dias após a primeira cultura negativa e o desaparecimento dos sinais e sintomas atribuídos à candidemia.³⁰

Neste contexto, o *guideline* americano recomenda que seja coletada a repetição da hemocultura no terceiro e quinto dia após o início do tratamento (no mínimo) para avaliar o sucesso do tratamento.³⁰

Importante ressaltar que casos de endocardite, osteomielite, meningite, ou candidíase disseminada crônica exigem um tratamento mais prolongado.³⁰

Descalonar a terapia de equinocandina ou poliênicos intravenosos para terapia oral é uma estratégia comum, mas não foi formalmente estudada. Na maioria dos ensaios clínicos randomizados, os pacientes tratados com uma equinocandina ou poliênicos foram autorizados a descalonar para a terapia oral (fluconazol e voriconazol) depois de receber pelo menos 10 dias de terapia intravenosa.⁶

A monitorização do voriconazol pode ser importante em pacientes em tratamento prolongado com essa medicação. As concentrações sanguíneas podem variar muito nos pacientes que fazem seu uso.³⁰

A concentração sérica deve ser mensurada para garantir uma absorção adequada, monitorar mudanças na dose, avaliar adesão e evitar toxicidade da medicação.³⁰

Os testes de susceptibilidade estão sendo cada vez mais utilizados para orientação do manejo correto da candidíase, principalmente em situações em que há uma falta de resposta à terapia inicial.³⁰

Especialistas sugerem que os laboratórios realizem testes de sensibilidade antifúngica de rotina para *C. glabrata* isolada de sítios estéreis ou sangue contra o fluconazol e para outras espécies de *Candida* quem não responderam à terapia antifúngica inicial ou quando a resistência aos azóis é fortemente suspeita.³⁰

CONCLUSÃO

Candidemia é uma importante causa de morbidade e mortalidade hospitalar. Observa-se também a mudança da epidemiologia com o passar dos anos, com o aumento da prevalência de espécies de *Candida* não-*albicans* como causa frequente de candidemia.

A terapia antifúngica empírica deve ser considerada em pacientes criticamente doentes com fatores de risco para candidíase invasiva e nenhuma outra causa conhecida de febre, e deve basear-se na avaliação clínica de fatores de risco, marcadores sorológicos para candidíase invasiva e/ou dados de cultura a partir de sítios não estéreis.

Dados nacionais e locais da epidemiologia e dos dados de susceptibilidade fúngica são de extrema importância para o melhor manejo e decisão clínica. O conhecimento da prevalência local também fornece subsídios necessários para adotar estratégias apropriadas para terapia empírica e profilaxia.

REFERÊNCIAS

1. COLOMBO, A. L. et al. Brazilian guidelines for the management of candidiasis – a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v.17, n.3, p.283-312, 2013.
2. DELALOYE, J.; CALANDRA, T. Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. *Virulence*, v.5, n.1, p.161-169, 2014.

3. GIOLO, M. P.; SVIDZINSKI, T. I. E. Fisiopatogenia, epidemiologia e diagnóstico laboratorial de candidemia. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v.46, n.3, p.225-234, 2010.
4. HASSAN, I. et al. Excess mortality, length of stay and cost attributable to candidaemia. *Journal of Infection*, n.59, p.360-365, 2009.
5. PFALLER, M. A.; DIEKEMA, D. J. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clinical Microbiology Reviews*, v.20, n.1, p.133-163, 2007.
6. LEPAK, A.; ANDES, D. Fungal sepsis: optimizing antifungal therapy in the critical care setting. *Critical Care Clinics*, v.27, p.123-147, 2011.
7. KOLLEF, M. et al. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clinical Infectious Diseases*, v.54, p.1739-1746, 2012.
8. GUERY, B. P. et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. *Intensive Care Medicine*, v.35, p.55-62, 2009.
9. EDWARDS JR, J.; Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 6.ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005.
10. MORACE, G.; BORGHI, E. Fungal infections in ICU patients: epidemiology and the role of diagnostics. *Minerva Anestesiologica*, v.76, n.11, p.950-956, 2010.
11. KLOTZ, S. A. et al. Polymicrobial bloodstream infections involving *Candida* species: analysis of patients and review of the literature. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, n.59, p.401-406, 2007.
12. MORGAN, J.; MELTZER, M. I.; PLIKAYTIS, B. D. Excess mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: a case-control study using data from population-based candidemia surveillance. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, v.26, n.6, p.540-547, 2005.
13. HILLER, E.; ZAVREL, M.; HAUSER, N. Adaptation, adhesion and invasion during interaction of *Candida albicans* with the host-focus on the function of cell wall proteins. *International Journal of Medical Microbiology*, v.301, p.384-380, 2011.
14. COLOMBO, A. L. et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *Journal of Clinical Microbiology*, v.44, n.8, p.2816-2823, 2006.
15. VOLUNTARY surveillance of candidaemia in England, Wales and Northern Ireland: 2007. *Health Protection Report*, v.2, n.38, 2008.
16. CONCIA, E.; AZZINI, A. M.; CONTI, M. Epidemiology, incidence and risk factors for invasive candidiasis in high-risk patients. *Drugs*, n.69, p.5-14, 2009.

17. VINCENT, J.L. et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *The Journal of the American Medical Association*, n.302, p.2323-2329, 2009.
18. WISPLINGHOFF, H.; BISCHOFF, T.; TALLENT, S. M. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clinical Infectious Diseases*, v.39, n.3, p.309-317, 2004.
19. FALAGAS, M. E.; ROUSSOS, N.; VARDAKAS, K. Z. Relative frequency of albicans and the various non-albicans *Candida* spp among candidemia isolates from inpatients in various parts of the world: a systematic review. *International Journal of Infectious Diseases*, n.14, p.954-966, 2010.
20. DAS, I. et al. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia: experience in a tertiary referral center in the UK. *International Journal of Infectious Diseases*, v.15, p.759-763, 2011.
21. BASSETI, M. et al. Incidence of candidaemia and relationship with fluconazole use in an intensive care unit. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, n.64, p.625-629, 2009.
22. COLOMBO, A. L.; GUIMARAES, T.; SILVA, L. R. Prospective observational study of candidemia in São Paulo, Brazil: incidence rate, epidemiology, and predictors of mortality. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, v.28, p.570-576, 2007.
23. TAVANTI, A. et al. *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis* spp. nov. to replace *Candida parapsilosis* groups II and III. *Journal of Clinical Microbiology*, v.43, p.284-292, 2005.
24. WEINBERGER, M. et al. Characteristics of candidaemia with *Candida albicans* compared with non-albicans *Candida* species and predictors of mortality. *Journal of Hospital Infection*, n.61, p.146-154, 2005.
25. KULLBERG, B. J.; VERWEIJ, P. E.; AKOVA, M. European expert opinion on the management of invasive candidiasis in adults. *Clinical Microbiology and Infection*, v.17, 2011.
26. LIN, M. Y.; CARMELI, Y.; ZUMSTEG, J. Prior antimicrobial therapy and risk for hospital-acquired *Candida glabrata* and *Candida krusei* fungemia: a case-case-control study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v.49, p.4555-4560, 2005.
27. GIRMENIA, C.; PIZZARELLI, G.; CRISTINI, F. *Candida guilliermondii* fungemia in patients with hematologic malignancies. *Journal of Clinical Microbiology*, v.44, p.2458-2464, 2006.
28. LEON, C.; RUIZ-SANTANA, S.; SAAVEDRA, P. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Critical Care Medicine*, v.34, n.3, p.730-737, 2006.

29. OSTROSKY-ZEICHNER, L.; SABLE, C.; SOBEL, J. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *European Journal of Clinical Microbiology*, v.26, n.4, p.271-276, 2007.
30. PAPPAS, P. G.; KAUFFMAN, C. A.; ANDES, D. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, v.48, p.503-535, 2009.
31. MONTAGNA, M. T. et al. The role of the laboratory in the diagnosis of invasive candidiasis. *Drugs*, n.69, p.59-63, 2009.
32. SHEA, Y. R. Algorithms for detection and identification of fungi. In: MURRAY, P. R. *Manual of Clinical Microbiology*. 9.ed. Washington DC: American Society for Microbiology Press, 2007, p.1745-1761.
33. ZILBERBERG, M. D.; SHORR, A. F. Fungal infections in the ICU. *Infectious Diseases Clinics of North America*, v.23, n.3, p.625-642, 2009.
34. PERSAT, F. et al. Contribution of (1-3)-beta-D-glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections. *Journal of Clinical Microbiology*, v.46, n.3, p.1009-1013, 2008.
35. MIKULSKA, M. et al. Third European Conference on Infections in Leukemia Group. 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. *Critical Care*, v.14, 2010.
36. WHEAT, L. J. Approach to the diagnosis of invasive aspergillosis and candidiasis. *Clinics in Chest Medicine*, v.30, p.367-377, 2009.
37. MORRELL, M.; FRASER, V. J.; KOLLEF, M. H. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v.49, n.9, p.3640-3645, 2005.
38. GAREY, K. W.; REGE, M.; PAI, M. P. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clinical Infectious Diseases*, v.43, n.1, p.25-31, 2006.
39. PATEL, G. P.; SIMON, D.; SCHEETZ, M. The effect of time to antifungal therapy on mortality in candidemia associated septic shock. *American Journal of Therapeutics*, v.16, n.6, p.508-511, 2009.
40. LANIADO-LABORIN, R.; CABRALES-VARGAS, M. N. Amphotericin B: side effects and toxicity. *Revista Iberoamericana de Micología*, v.26, n.4, p.223-227, 2009.
41. JOHNSON, R. E. et al. Reversible cardiomyopathy following treatment with Amphotericin B and Flucytosine. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v.31, p.582-584, 2008.
42. CATALAN, M.; MONTEJO, J. C.; Antifúngicos sistémicos. Farmacodinamia y farmacocinética. *Revista Iberoamericana de Micología*, v.23, p.39-49, 2006.

43. PILMIS, B. et al. Les échinocandines: mise au point. *Journal des Anti-infectieux*, v.15, p.83-95, 2013.
44. LASHOF, A. M. O.; ROTHOVA, A.; SOBEL, J. D. Ocular manifestations of candidemia. *Clinical Infectious Diseases*, v.53, p.262-268, 2011.
45. NUCCI, M. et al. Early removal of central venous cateter in patients with candidemia does not improve outcome: analysis of 842 patients from 2 randomized clinical trials. *Clinical Infectious Diseases*, v.51, p.295-303, 2010.

AHEAD