

# BMJ Best Practice

## Candidíase sistêmica

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
<b>Prevenção</b>	<b>6</b>
Prevenção primária	6
Rastreamento	6
Prevenção secundária	6
<b>Diagnóstico</b>	<b>7</b>
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	9
Anamnese e exame físico	10
Exames diagnóstico	11
Diagnóstico diferencial	13
<b>Tratamento</b>	<b>15</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	15
Visão geral do tratamento	18
Opções de tratamento	20
Novidades	32
<b>Acompanhamento</b>	<b>33</b>
Recomendações	33
Complicações	33
Prognóstico	35
<b>Diretrizes</b>	<b>36</b>
Diretrizes de diagnóstico	36
Diretrizes de tratamento	36
<b>Referências</b>	<b>37</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>42</b>

## Resumo

- ◇ Os principais fatores de riscos são o uso de cateteres venosos centrais, exposição a antibióticos de amplo espectro e neutropenia.
- ◇ As hemoculturas são apenas 70% a 80% sensíveis no diagnóstico.
- ◇ O tratamento deve ser iniciado em até 24 horas após o diagnóstico para melhorar o desfecho. Equinocandinas ou fluconazol constituem as escolhas de primeira linha.
- ◇ Cateteres venosos centrais devem ser removidos em pacientes não neutropênicos.
- ◇ O exame oftalmológico é necessário em todos os pacientes com candidemia.

## Definição

A candidíase sistêmica (candidíase disseminada aguda) é uma infecção do sangue ou de outros locais normalmente estéreis (por exemplo, líquidos pleural e peritoneal) por espécies de *Candida*, geralmente associada a febre, hipotensão e/ou leucocitose. Os organismos das espécies de *Candida* podem disseminar-se em múltiplos locais, em especial a retina, o rim, o fígado, o baço, os ossos e o sistema nervoso central. A candidíase disseminada crônica geralmente acarreta o envolvimento do fígado e/ou do baço associado à recuperação da neutropenia induzida por quimioterapia.

## Epidemiologia

A candidíase sistêmica geralmente é uma doença relacionada à terapia médica moderna. Como tal, ela é observada principalmente em pacientes que estejam ou tenham sido hospitalizados e têm cateteres intravasculares ou apresentam neutropenia. A candidemia tem se tornado uma preocupação crescente e é uma das infecções da corrente sanguínea mais comuns nos EUA.[1] [2] A incidência está aumentando, com uma estimativa de 46,000 episódios relatados nos EUA em 2013 pelos diagnósticos das altas hospitalares.[2] A *Candida albicans* permanece a espécie mais comum causadora de infecção, embora alguns estudos tenham observado aumento da incidência de *C. glabrata* e de outras espécies não *albicans*, particularmente em pacientes imunocomprometidos.[3] [4] [5] [6] Estudos realizados pelo Programa de Vigilância Antimicrobiana SENTRY (2008 a 2009) observaram um declínio na *C. albicans* para menos da metade do total de isolados causadores de candidemia.[7] Existe uma variação global na predominância de determinadas espécies, sendo a *C. tropicalis* comum na América do Sul e no Sudeste Asiático e a *C. parapsilosis*, na Europa.[8] [9] [10] Em associação com a epidemiologia variável das espécies de *Candida*, observou-se também diminuição da mortalidade.[11] O aumento global recente da espécie *C. auris* resistente a múltiplos medicamentos resultou na emissão de um alerta pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA.[12] Vários estados dos Estados Unidos identificaram pacientes com infecção por *C. auris*, inclusive indivíduos recentemente hospitalizados em países com transmissão contínua de *C. auris*. Aconselha-se que os hospitais identifiquem todos os isolados invasivos das espécies de *Candida*, a fim de instituir medidas específicas de controle da infecção mediante o isolamento da *C. auris*. Estas incluem precauções de contato, muitas vezes por períodos prolongados, se persistir a colonização, e a limpeza e a desinfecção do ambiente de atendimento ao paciente com produtos eficazes contra esporos de *Clostridium difficile*, já que os desinfetantes convencionais podem não erradicar o organismo.[12]

## Etiologia

As espécies de *Candida* são os únicos fungos que podem estar presentes como flora normal nos seres humanos. Portanto, a candidíase sistêmica frequentemente tem uma fonte endógena de infecção, principalmente no trato gastrointestinal. Embora a doença da mucosa seja comum, a doença invasiva não é, e o motivo principal é que as espécies de *Candida*, em geral, são incapazes de atravessar o epitélio intacto. Sabe-se que a *C. glabrata* e a *C. tropicalis* colonizam o trato gastrointestinal, enquanto a *C. parapsilosis* tende a colonizar a pele e os cateteres intravasculares. A *C. parapsilosis* também pode ser encontrada nas mãos de profissionais da saúde.

Espécies de *Candida* que, sabidamente, causam candidemia e candidíase sistêmica:

- *C. albicans*
- *C. glabrata*

- a C tropicalis
- a C parapsilosis
- C dubliniensis
- C krusei
- C kefyr
- C lusitaniae
- C auris.

## Fisiopatologia

As espécies de *Candida* possuem receptores específicos que ajudam na ligação à superfície das mucosas.[1] Evento primário na transição de infecção superficial à sistêmica, a infecção invasiva consiste na ruptura da barreira epitelial, geralmente através da inserção de um cateter intravascular. Outras vias de infecção englobam a ulceração da mucosa intestinal decorrente de quimioterapia em pacientes com neutropenia e, raramente, de infecções focais como pielonefrite secundária a uma infecção do trato urinário ascendente. A alteração da flora normal pela administração de antibióticos de amplo espectro permite que a levedura prolifere abundantemente durante a invasão.

## Prevenção primária

A prevenção primária é possível em virtude dos agentes antifúngicos bem tolerados e eficazes disponíveis. A profilaxia antifúngica sistêmica demonstrou reduzir o risco de infecções invasivas por *Candida* em pacientes neutropênicos, embora a mortalidade geral não seja afetada.[14] [15] Demonstrou-se que o fluconazol e o voriconazol são altamente eficazes, particularmente em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas.[16] [17] O fluconazol é amplamente usado em pacientes neutropênicos e no pós-operatório de pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos com risco de desenvolver candidíase invasiva. Para pacientes com mielodisplasia e com neutropenia em longo prazo, o fluconazol pode ser inadequado para a prevenção de doença fúngica invasiva (por exemplo, aspergilose). Entretanto, uma questão fundamental em pacientes de unidades de terapia intensiva não transplantados é identificar os que apresentam maior risco e que se beneficiariam ao máximo de um regime profilático. Nas UTIs com altas taxas de candidíase invasiva (>5%), os pacientes de alto risco podem receber profilaxia com fluconazol ou uma equinocandina.[18]

## Rastreamento

Não existe função para o rastreamento de rotina de pacientes suscetíveis. A profilaxia primária é justificada somente para pacientes de alto risco. A função das culturas de vigilância obtidas da pele, das secreções respiratórias, de feridas operatórias, de drenos cirúrgicos, da urina e das fezes é altamente controversa. Essas culturas de vigilância não são usadas na América do Norte, mas são populares na Europa e aplicadas somente a pacientes de unidade de terapia intensiva. Isso deve ser considerado apenas uma questão de pesquisa.

## Prevenção secundária

Recomenda-se o uso ideal de cateteres intravasculares, principalmente quando estiverem disponíveis alternativas terapêuticas por via oral, e o uso desnecessário de nutrição parenteral total deve ser evitado.

Antifúngicos profiláticos constituem o padrão de cuidados e são usados rotineiramente em pacientes com neutropenia com probabilidade de se estender por mais de 7 dias. É amplamente usada a administração de 400 mg por via oral de fluconazol uma vez ao dia. A neutropenia de duração mais curta não merece profilaxia. Pacientes que apresentam neutropenia grave mais prolongada e risco de infecções por fungos têm menos episódios de infecções fúngicas invasivas com o uso de profilaxia com posaconazol por via oral.

A profilaxia com medicamentos antifúngicos em pacientes não neutropênicos, geralmente na unidade de terapia intensiva cirúrgica, não é rotineira e permanece altamente controversa. Apenas nos pacientes de UTI com múltiplos fatores predisponentes e, portanto, com risco substancial de candidíase invasiva (risco >5%), deverá ser considerada para profilaxia.[18]

Aconselha-se que os hospitais instituem medidas específicas de controle da infecção mediante o isolamento da *Candida auris*. Estas incluem precauções de contato, muitas vezes por períodos prolongados, se persistir a colonização, e a limpeza e a desinfecção do ambiente de atendimento ao paciente com produtos eficazes contra esporos de *Clostridium difficile*, já que os desinfetantes convencionais podem não erradicar o organismo.[12]

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Uma mulher de 52 anos com história de doença de Crohn desenvolveu febre ao receber nutrição parenteral total por 2 semanas. Ela foi submetida a uma ressecção do intestino delgado seguida de terapia antibiótica intravenosa prolongada contra abscesso intra-abdominal e fístulas. O exame revela uma temperatura de 38.5 °C (101 °F), bulhas cardíacas normais sem sopro, local de cateter venoso central sem eritema ou drenagem e nenhum rash cutâneo.

### Caso clínico #2

Um homem de 78 anos com diabetes insulínica apresentando bexiga neurogênica dá entrada com hipotensão (pressão arterial [PA] 80/40), pulso 120 bpm, temperatura de 39 °C (102 °F) e confusão. O exame de urina revela piúria e numerosas leveduras de brotamento são visualizadas na microscopia de urina.

## Outras apresentações

O quadro clínico pode variar de febre leve com leucocitose a choque séptico, quando o quadro clínico for indistinguível de sepse bacteriana. Embora a febre seja o sinal mais comum de candidíase sistêmica, ela pode estar ausente. Não há aspectos clínicos específicos e o diagnóstico pode ser difícil se as hemoculturas forem negativas. Os aspectos atípicos incluem lesões cutâneas (nódulos ou pústulas) ou alterações visuais em pacientes com endoftalmite.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

A candidíase sistêmica pode ser de difícil diagnóstico, particularmente quando as hemoculturas iniciais são negativas. As hemoculturas são o meio mais simples para diagnóstico, ainda que não sejam suficientemente sensíveis para confiavelmente descartar infecção quando forem negativas. Entretanto, não existem outros exames superiores às hemoculturas ou aspectos clínicos específicos que possam estabelecer o diagnóstico sem a confirmação de dados de laboratório. Os médicos geralmente constataam a candidíase sistêmica como resultado de hemoculturas positivas e quando os pacientes não respondem a medicamentos antibacterianos. A terapia empírica é adequada quando outras causas de febre tiverem sido excluídas em pacientes com alto risco de infecção que apresentam hemoculturas negativas.<sup>[18]</sup> Em tais casos, recomenda-se consultar um especialista em doenças infecciosas.

### Avaliação clínica

A presença de fatores de risco clínicos e evidências de colonização por *Candida* são fatores que devem ser considerados quando houver suspeita de candidíase sistêmica. Os aspectos clínicos podem incluir febre persistente, apesar de vários dias com antibióticos, ou evidência de endoftalmite por *Candida* na fundoscopia (lesões cor de creme no vítreo posterior), ou o paciente pode já estar criticamente doente com sepse.



Os achados físicos de sepse causada por candidíase sistêmica são idênticos aos de sepse bacteriana. Não existem achados clínicos exclusivos que façam a distinção entre choque séptico bacteriano e fúngico. Os sinais e sintomas iniciais da sepse ou da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) muitas vezes são ignorados ou atribuídos a condições não sépticas subjacentes (por exemplo, câncer ou trauma a órgão) e é necessário um alto índice de suspeita para o reconhecimento precoce.[19]

Os sintomas podem ser inespecíficos e incluir febre, calafrios e distúrbio constitucional (por exemplo, fadiga, confusão, ansiedade). A SRIS é caracterizada pela presença de 2 ou mais dos seguintes fatores:

- Temperatura  $>38^{\circ}\text{C}$  ( $>100.4^{\circ}\text{F}$ ) ou  $<36^{\circ}\text{C}$  ( $<96.8^{\circ}\text{F}$ )
- Frequência cardíaca  $>90$  bpm
- Frequência respiratória  $>20$  respirações/minuto
- Contagem de leucócitos  $>12 \times 10^9/\text{L}$  ( $>12,000/\text{microlitro}$ ) ou  $<4 \times 10^9/\text{L}$  ( $>4000/\text{microlitro}$ ).

Um alto índice de suspeita de sepse deve ser considerado em um paciente que apresente os seguintes sintomas:

- Temperatura  $>38.5^{\circ}\text{C}$  ( $101^{\circ}\text{F}$ ) ou  $<36.1^{\circ}\text{C}$  ( $97^{\circ}\text{F}$ )
- Taquicardia  $>90$  bpm; taquipneia  $>20$  respirações/minuto; hipotenso
- Estado mental alterado
- Calafrios.

O choque séptico decorrente de Candida é normalmente diagnosticado quando há progressão da sepse, produzindo alterações no nível de consciência, hipotensão e insuficiência de órgãos, com alta mortalidade.[20] O diagnóstico tardio está associado ao aumento da morbidade e pode ocorrer se o local da infecção primária não for encontrado, se nenhum patógeno for identificado ou se comorbidades clínicas (por exemplo, câncer, demência ou vírus da imunodeficiência humana [HIV]) modificarem ou mascararem os sinais clínicos.

A avaliação inicial deve incluir avaliação das vias aéreas e do nível de consciência (Escala de coma de Glasgow). Ao exame, o paciente pode estar febril ( $>38.5^{\circ}\text{C}$  [ $101^{\circ}\text{F}$ ]) ou hipotérmico ( $<36.1^{\circ}\text{C}$  [ $97^{\circ}\text{F}$ ]).[19]

Nos pacientes neutropênicos, a disseminação hematogêna pode ocasionar uma erupção cutânea que pode ser maculopapular a nodular e, frequentemente, eritematosa. A candidíase disseminada crônica geralmente envolve o fígado e o baço em pacientes em recuperação de neutropenia (frequentemente prolongada). Os aspectos clínicos geralmente incluem febre, testes da função hepática anormais (TFHs) e hepatoesplenomegalia variável.

## Exames iniciais

As hemoculturas são o método mais comum de estabelecer o diagnóstico, embora a sensibilidade seja de 70% a 80%, e pode demorar vários dias até que elas se tornem positivas. As hemoculturas para fungos podem ser usadas para complementar as hemoculturas de rotina. Elas são consideradas mais sensíveis que as hemoculturas de rotina, mas os avanços nos sistemas automatizados de hemocultura têm tornado essas culturas especializadas amplamente desnecessárias para a maioria dos pacientes.

Outros exames de linha basal que devem ser realizados na suspeita de sepse são gasometria arterial, hemograma completo (com diferencial), eletrólitos, testes da função hepática, estudos de coagulação (razão normalizada internacional [INR], tempo de tromboplastina parcial [TTP]), glicemia sérica, creatinina e ureia.[19]



## Exames adicionais

Os níveis séricos de beta 1,3-glucano são úteis como auxílio ao diagnóstico de candidíase invasiva, mas não se pode confiar somente neles para a confirmação do diagnóstico, na maioria dos casos.[21] [22] [23] [24] Entretanto, um exame negativo parece ter um bom valor preditivo negativo. Kits de exame estão disponíveis comercialmente.

Um novo teste diagnóstico, o ensaio de ressonância magnética T2, usa a ressonância magnética para detectar espécies de *Candida* diretamente a partir de amostras de sangue com uma sensibilidade de até 1 unidade formadora de colônia (UFC)/mL.[25] O tempo de espera é de 3 a 5 horas, o que o torna uma tecnologia promissora.

A biópsia tecidual de locais normalmente estéreis pode ajudar a estabelecer o diagnóstico, particularmente de lesões cutâneas. Coloração de Gram e cultura devem ser realizadas em associação com a histopatologia. Considera-se como evidência definitiva de candidíase invasiva, independentemente da origem, caso seja determinado um resultado positivo.

Não há exames sorológicos de antígenos ou anticorpos contra *Candida* comercialmente disponíveis.

## Novos exames

Embora haja relatos de sucesso no uso de reação em cadeia da polimerase, particularmente em comparação com as hemoculturas,[26] Não está amplamente disponível comercialmente.

Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA recomendam que os isolados de *Candida* obtidos de um local normalmente estéril sejam identificados ao nível de espécie para que se possam tomar medidas adequadas, principalmente quando a *C. auris* é isolada. Nos Estados Unidos, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou o uso de um sistema de espectrometria de massa por tempo de voo com ionização/dessorção a laser assistida por matriz (MALDI-TOF) para identificar a *C. auris*. [27] Culturas de amostras de pacientes são ionizadas e associadas a um banco de dados de organismos de referência para a identificação.

## Fatores de risco

### Fortes

#### uso de cateter venoso central

- Esse é um dos fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de candidíase sistêmica. Os cateteres intravasculares (principalmente os cateteres venosos centrais, incluindo os de diálise) apresentam um portal disponível para a levedura penetrar na corrente sanguínea e, dali, se propagar para todo o organismo.

#### exposição a antibióticos de amplo espectro

- Isso é fundamental para a alteração da flora normal, o que permite o supercrescimento da *Candida*. Isso torna mais fácil causar uma doença invasiva quando houver disponibilidade (ou seja, a presença de cateteres intravasculares e a ruptura da mucosa). Quanto mais amplo o espectro do antibiótico, maior o risco.

**hemodiálise**

- O risco decorre principalmente do uso de grandes cateteres de acesso vascular central e do período de tempo prolongado durante o qual eles são necessários.

**cirurgia**

- Qualquer ruptura da mucosa pode ser um caminho para a invasão por Candida, particularmente durante uma cirurgia gastrointestinal.

**nutrição parenteral**

- Muito desse risco decorre da presença prolongada de cateteres venosos centrais.

**imunossupressores (por exemplo, quimioterapia, corticosteroides sistêmicos)**

- Em associação com os efeitos imunossupressores diretos dos corticosteroides e da neutropenia decorrente de agentes antineoplásicos, a quimioterapia também pode acarretar lesão e ruptura da mucosa intestinal.

**Fracos****colonização em múltiplos locais**

- Quanto maior a carga de Candida no paciente, mais alta será a probabilidade de invasão tecidual quando as barreiras epiteliais forem rompidas.

**uso de substâncias por via intravenosa**

- Isso não é comumente observado, mas nota-se associação com endocardite, particularmente em pacientes sem outros fatores de risco típicos.[13]

## Anamnese e exame físico

**Principais fatores de diagnóstico****presença de fatores de risco (comum)**

- Fatores de risco importantes incluem uso de cateteres venosos centrais, exposição a antibióticos de amplo espectro, cirurgia e terapia imunossupressora.

**febre (comum)**

- Um dos sintomas mais comuns observados nesse quadro clínico. Se houver sepse, a temperatura >38 °C (>101 °F).

**Outros fatores de diagnóstico****taquicardia (comum)**

- Se houver sepse, a frequência cardíaca >90 bpm.

**taquipneia (comum)**

- Se pneumonia e sepse estiverem presentes, a frequência respiratória poderá ser de >20 respirações/minuto.

**hipotensão (comum)**

- A hipotensão persistente por pelo menos 1 hora, apesar da ressuscitação fluídica adequada, é um sinal de choque séptico.
- A correção da hipotensão com agentes vasopressores não descarta o choque.

**enchimento capilar lentificado (comum)**

- Pele fria e sudorética também é sinal de hipoperfusão nos casos de sepse.

**confusão mental aguda (comum)**

- Sinal de hipoperfusão e sepse.

**débito urinário diminuído (comum)**

- A oligúria persistente, apesar da infusão de volume ou ressuscitação adequadas, é um sinal de hipoperfusão e sepse.

**baixa saturação de oxigênio (comum)**

- Sinal de sepse.

**erupção cutânea (incomum)**

- Pode ser maculopapular a nodular, frequentemente eritematosa; geralmente em pacientes neutropênicos.

**hepatoesplenomegalia (incomum)**

- Pode ser observada em pacientes com candidíase disseminada crônica, que geralmente envolve o fígado e o baço, e pode ser observada em pacientes que se recuperam de neutropenia (frequentemente prolongada).

**hipotermia (incomum)**

- Se houver sepse, a temperatura pode ser  $<36^{\circ}\text{C}$  ( $<96.8^{\circ}\text{F}$ ).

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>hemocultura</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Essa é a primeira maneira e a mais simples para estabelecer o diagnóstico, mas a sensibilidade permanece relativamente baixa (70% a 80%). Uma cultura positiva é sempre significativa e não é considerada um contaminante. Uma hemocultura negativa não descarta o diagnóstico no contexto clínico apropriado.</li> <li>• As hemoculturas para fungos têm sido consideradas mais sensíveis que as hemoculturas de rotina, mas os avanços nos sistemas automatizados de hemocultura têm tornado essas culturas especializadas amplamente desnecessárias para a maioria dos pacientes. Elas podem ser usadas para suplementar as hemoculturas de rotina.</li> </ul>	<b>positivos ou negativos</b>

Exame	Resultado
<b>Hemograma completo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A contagem leucocitária é sensível, mas não é específica para o diagnóstico de sepse.</li> <li>A trombocitopenia de origem não hemorrágica pode ocorrer em pacientes com sepse gravemente enfermos.</li> </ul>	<b>contagem leucocitária <math>12 \times 10^9/L</math> (<math>&gt;12,000/\text{microlitro}</math>) ou <math>&lt;4 \times 10^9/L</math> (<math>&gt;4000/\text{microlitro}</math>), plaquetopenia</b>
<b>gasometria arterial</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deve ser realizada em caso de suspeita de sepse.</li> <li>A avaliação da gasometria arterial facilita a otimização da oxigenação.</li> <li>A diferenciação de acidose metabólica e respiratória permite que a demanda metabólica seja identificada e tratada.</li> <li>A repetição da gasometria arterial é indicada conforme o estado clínico do paciente.</li> </ul>	<b>hipoxemia, hipercapnia</b>
<b>níveis de lactato</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deve ser realizada em caso de suspeita de sepse.</li> <li>Pode ser realizada gasometria arterial e venosa.</li> <li>Os níveis de lactato são um índice de perfusão tecidual global inadequada.</li> <li>O aumento dos níveis de lactato está associado ao aumento dos níveis do metabolismo anaeróbio.</li> <li>O aumento persistente de níveis de lactato pode ser equivalente ao grau de má perfusão ou insuficiência de órgãos.</li> </ul>	<b>hiperlactatemia: 2 a 5 mmol/L; choque: <math>\geq 4</math> mmol/L</b>
<b>exames de coagulação</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Exames iniciais realizados em pacientes com suspeita de sepse. Devem ser realizados antes da inserção de cateter central.</li> </ul>	<b>razão normalizada internacional (INR), tempo de tromboplastina parcial (TTP) e tempo de protrombina (TP) prolongados</b>
<b>testes de função renal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deve ser realizada em caso de suspeita de sepse.</li> <li>A creatinina elevada é um sinal de sepse.</li> </ul>	<b>creatinina duas vezes o normal</b>
<b>teste da função hepática</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deve ser realizada em caso de suspeita de sepse.</li> <li>A comorbidade da doença hepática subjacente pode afetar o metabolismo do medicamento e o desfecho da sepse.</li> <li>O choque séptico pode comprometer o fluxo sanguíneo hepático e o metabolismo, inclusive o lactato.</li> </ul>	<b>elevação da alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina e gama-glutamil transpeptidase e bilirrubina</b>
<b>glicose sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deve ser realizada em caso de suspeita de sepse.</li> </ul>	<b>pode estar elevada ou, mais raramente, baixa</b>

## Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>beta-1,3 glucano</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) como adjuvante para o diagnóstico de candidíase sistêmica. Entretanto, a experiência é limitada no uso clínico. Resultados falso-positivos podem ocorrer com antibióticos, gaze cirúrgica, hemodiálise ou com o uso de imunoglobulina intravenosa. Níveis altos podem ser mais específicos (&gt;500 picogramas/mL). Entretanto, um resultado negativo parece ter um bom valor preditivo negativo.[21] [23] [28] [29]</li> </ul>	<b>resultado positivo pode indicar infecção sistêmica</b>
<b>ensaio de ressonância magnética T2</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Usa ressonância magnética para detectar espécies de Candida diretamente a partir de amostras de sangue com uma sensibilidade de até 1 unidade formadora de colônia (UFC)/mL.[25] O tempo de espera é de 3 a 5 horas.</li> </ul>	<b>o resultado positivo indica infecção sistêmica</b>
<b>biópsia tecidual</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Considerada evidência definitiva de candidíase invasiva, independentemente da origem.</li> </ul>	<b>formas de levedura ou pseudo-hifas observadas no tecido</b>

## Novos exames

Exame	Resultado
<b>reação em cadeia da polimerase</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os dados se mostram promissores em comparação com as hemoculturas, mas esse exame não está amplamente disponível comercialmente.[26]</li> </ul>	<b>identificação do DNA de Candida</b>
<b>espectrometria de massa por tempo de voo com ionização/dessorção a laser assistida por matriz (MALDI-TOF)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Culturas de amostras de pacientes são ionizadas e associadas a um banco de dados de organismos de referência para a identificação. A FDA aprovou o uso de um sistema de MALDI-TOF para identificar a C auris nos Estados Unidos.[27]</li> </ul>	<b>identificação de espécies de Candida</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Sepse bacteriana</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nenhum sinal/sintoma diferencial entre causas fúngicas e bacterianas de seps.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hemocultura positiva para patógeno bacteriano.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Febre induzida por medicamento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>História do uso de um medicamento causador.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O diagnóstico é clínico e nenhum exame específico está disponível. A descontinuação do medicamento suspeito deve acarretar a diminuição da febre.</li> </ul>
<b>Embolia pulmonar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os pacientes podem apresentar dor torácica pleurítica, dispneia, hipóxia e hipotensão.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O angiotomografia pulmonar mostra uma falha de enchimento nas artérias pulmonares.</li> </ul>

## Abordagem passo a passo do tratamento

Espécies de *Candida* em uma hemocultura nunca devem ser consideradas como um contaminante, e em todos os casos exigem tratamento com um agente antifúngico.[18] Nunca se deve supor que a remoção de um cateter, isoladamente, seja uma terapia adequada para candidemia. Em decorrência da mortalidade associada à candidíase sistêmica, o tratamento não deve ser postergado. O atraso na terapia antifúngica adequada contribui para o aumento da mortalidade.[30] [31] [32]

### Agentes antifúngicos

A terapia antifúngica progrediu consideravelmente desde a época em que o único medicamento disponível era a anfotericina intravenosa, frequentemente tóxica. Os médicos têm uma ampla escolha de antifúngicos, nenhum dos quais comprovado como superior à anfotericina B, mas que são mais fáceis de usar e possuem um perfil de segurança muito superior.

A anfotericina B desoxicolato era, antigamente, o medicamento padrão para candidíase sistêmica. Entretanto, embora seja rapidamente letal *in vitro* e possua atividade de amplo espectro contra a maioria das espécies de *Candida*, exceto a *C. lusitanae*, ele é significativamente nefrotóxico e associado a toxicidade na infusão frequente. As formulações lipídicas da anfotericina B têm substituído amplamente a formulação de desoxicolato, com nefrotoxicidade reduzida, mas não ausente. Entretanto, esses agentes são dispendiosos e, embora sejam menos tóxicos, não são terapeuticamente superiores.

O fluconazol, um antifúngico azólico, tem sido amplamente usado para tratamento de candidíase há mais de 15 anos, com um bom registro de segurança e perfil de toxicidade favorável. Diversos estudos de larga escala demonstraram atividade e sucesso equivalentes em comparação com polienos, como a anfotericina B e as recentes equinocandinas em hospedeiros não neutropênicos.[33] [34] [35] Em comparação com o fluconazol, o voriconazol apresenta atividade *in vitro* superior contra a maioria das espécies de *Candida* e é ativo contra a *C. krusei*, que é resistente ao fluconazol, e contra algumas cepas de *C. glabrata*, mas não todas (<50%). Sua eficiência no tratamento da candidíase invasiva foi demonstrada em um estudo randomizado prospectivo de larga escala.[36] No entanto, a evidência de sua superioridade com relação ao fluconazol ainda não foi evidenciada clinicamente; seu custo adicional e seu perfil de toxicidade menos favorável, particularmente numerosas interações medicamentosas, obrigou o voriconazol a ser reservado para pacientes selecionados que apresentem cepas resistentes ao fluconazol, mas sensíveis ao voriconazol.

As equinocandinas são inibidores não competitivos da síntese do beta 1,3-glucano, um dos componentes principais da parede das células fúngicas[37] e incluem a caspofungina, a anidulafungina e a micafungina. Elas apresentam excelente atividade contra todas as espécies de *Candida* e um bom perfil de segurança.[38] Não são necessários ajustes de dose para doença renal avançada. Somente a caspofungina é aproveitada para uso em pacientes pediátricos, embora a micafungina também tenha sido extensivamente estudada e descoberta como eficaz.[39] [40] Atualmente, as equinocandinas são preferidas aos agentes azólicos para o tratamento inicial da candidemia se houver suspeita ou comprovação de *C. krusei* ou *C. glabrata*, particularmente em pacientes em estado crítico e hemodinamicamente instáveis.[41] [42] [43] Além disso, as equinocandinas são recomendadas como terapia inicial para a espécie emergente *C. auris*, pois a maioria das cepas nos EUA são suscetíveis.[12] As concentrações inibitórias mínimas mais elevadas são encontradas com a *C. parapsilosis* (1-2 microgramas/mL), embora a eficácia clínica seja comparável à de outros agentes e sejam extremamente raros os fracassos no tratamento contra esse organismo.[44] De forma similar, a resistência adquirida a todos ou a algum desses 3 agentes dessa classe é rara. Relatos sugerem



que a resistência à equinocandina entre isolados de *C. glabrata* está aumentando, embora isso ainda não seja comum.[45] [46] Os 3 agentes da classe das equinocandinas são amplamente considerados equivalentes terapêuticos.[18] [47]

## Tratamento para casos suspeitos

A terapia antifúngica deve ser iniciada em pacientes em estado crítico e que apresentem fatores de risco para candidíase sistêmica, e para aqueles em que outras causas de febre tenham sido excluídas. Essa decisão deve se basear na avaliação clínica e em resultados de culturas de locais não estéreis. O conhecimento dos patógenos locais também é importante na decisão sobre a terapia empírica.

### Pacientes não neutropênicos

- A escolha de primeira linha é uma equinocandina (por exemplo, caspofungina, anidulafungina ou micafungina). As equinocandinas são preferidas em lugar dos agentes azólicos para o tratamento inicial de candidemia se houver suspeita ou comprovação de *C. krusei* ou *C. glabrata*, particularmente em pacientes em estado crítico e hemodinamicamente instáveis, naqueles que tenham sido expostos recentemente a um agente azólico e naqueles colonizados com espécies de *Candida* resistentes a azóis.[18] [41] [42] [43] O fluconazol é uma alternativa de primeira linha aceitável para pacientes que não tenham sido recentemente expostos a azóis e que não estejam colonizados com espécies de *Candida* resistente aos azóis.[18] Se os antifúngicos iniciais não forem tolerados ou não estiverem disponíveis, as alternativas recomendadas são uma formulação lipídica de anfotericina B ou anfotericina B desoxicolato.
- Em pacientes sem qualquer resposta clínica à terapia antifúngica empírica em 4 a 5 dias e que não apresentaram evidências subsequentes de candidíase invasiva após o início da terapia empírica, ou se as culturas e os marcadores substitutos forem negativos, deve-se considerar a interrupção da terapia antifúngica.[18]

### Pacientes neutropênicos

- As escolhas de primeira linha são a caspofungina, a anidulafungina ou a micafungina.[48] A anfotericina B lipídica também é eficaz, embora o aumento da toxicidade a torne menos atrativa como terapia inicial. O fluconazol e o voriconazol são agentes alternativos. As equinocandinas são preferidas em lugar dos agentes azólicos para o tratamento inicial de candidemia se houver suspeita ou comprovação de *C. krusei* ou *C. glabrata*, particularmente em pacientes em estado crítico e hemodinamicamente instáveis, naqueles que tenham sido expostos recentemente a um agente azólico e naqueles colonizados com espécies de *Candida* resistentes a azóis.[18] [41] [42] [43] Caso os pacientes tenham recebido um agente azólico para profilaxia, esse tipo de agente não deverá ser dado como terapia empírica. Antifúngicos profiláticos constituem o padrão de cuidados e são usados rotineiramente em pacientes com neutropenia com probabilidade de se estender por mais de 7 dias.

## Tratamento para casos confirmados

A duração recomendada da terapia para candidíase sistêmica sem complicações é de 2 semanas após a eliminação da *Candida* do sangue e quando os sintomas clínicos tiverem remitido. A remoção de cateter intravascular é recomendada em todos os pacientes que tiverem o diagnóstico confirmado.

### Pacientes não neutropênicos

- A terapia inicial é realizada com equinocandinas (por exemplo, caspofungina, anidulafungina ou micafungina) ou fluconazol como escolhas de primeira linha.
- Prefere-se o uso de uma equinocandina em pacientes que estejam em estado crítico, que tenham sido recentemente expostos a agentes azólicos ou em quem a infecção seja causada por *C glabrata*. Alguns especialistas consideram as equinocandinas como agentes de primeira escolha para todos os pacientes como terapia inicial.[49]
- O fluconazol é uma opção de primeira linha aceitável para pacientes que não estejam em estado crítico e nos quais se considera improvável a presença de espécies de *Candida* resistentes ao fluconazol.
- As formulações lipídicas de anfotericina B são consideradas alternativas se os agentes antifúngicos iniciais não forem tolerados ou não estiverem disponíveis.
- A transição de uma equinocandina para o fluconazol é recomendada para pacientes clinicamente estáveis, para os quais se tenha documentado eliminação da *Candida* da corrente sanguínea e que estejam infectados com um organismo suscetível ao fluconazol (por exemplo, *C albicans*, *C parapsilosis* e *C tropicalis*).[18]
- O voriconazol é eficaz para candidemia, mas oferece pouca vantagem em relação ao fluconazol como terapia inicial. Ele é recomendado como terapia oral de redução gradual para alguns casos de candidemia por *C krusei* ou *C glabrata* que tenha se mostrado suscetível.[18]

#### Pacientes neutropênicos

- A terapia inicial para a maioria dos pacientes deve ser com uma equinocandina, principalmente se a infecção for causada por *C glabrata*.
- As formulações lipídicas de anfotericina B são consideradas uma terapia alternativa nesse grupo de pacientes.
- O fluconazol é uma alternativa em pacientes cujo estado não seja crítico e não expostos previamente a azóis.
- Se for necessária proteção antimicótica, pode ser usado voriconazol. Ele também pode ser usado como terapia de redução gradual durante neutropenia em pacientes estáveis para os quais se demonstrou eliminação da corrente sanguínea e em presença de isolados suscetíveis ao voriconazol.

## Tratamento de complicações

Se o paciente tiver complicações (por exemplo, endocardite, endoftalmite, candidíase renal), será necessária uma terapia mais prolongada, dependendo do local afetado.[18]

- Em casos de endocardite, a combinação de anfotericina B  $\pm$  flucitosina é preferível, com alta dose de equinocandinas como alternativa. O fluconazol pode ser usado como terapia de redução gradual. A duração total do tratamento é de, pelo menos, 6 semanas, embora, em pacientes incapazes de se submeterem à substituição de valva cardíaca, a supressão de longo prazo com fluconazol pode ser considerada.
- A endoftalmite deve ser tratada com anfotericina B em formulação lipídica com flucitosina para infecções decorrentes de isolados resistentes a azóis, embora seja necessário usar fluconazol ou voriconazol em isolados suscetíveis a azóis. As equinocandinas podem não ser úteis nesse contexto em virtude da penetração inadequada no vítreo.[50] O tratamento deve prosseguir por 4 a 6 semanas ou mais, dependendo da resposta clínica determinada por exames oftalmológicos seriais. Também deve ser fortemente considerada a realização de uma vitrectomia, junto

com injeção intravítrea de anfotericina B ou voriconazol, nos casos de vitrite ou envolvimento macular.[18]

- A terapia para candidíase renal varia, dependendo da síndrome clínica; a pielonefrite deve ser tratada com fluconazol por 2 semanas, com anfotericina B como alternativa.

## Cuidados de suporte

Se o paciente estiver em estado crítico com sepse, deverá ser internado na unidade de terapia intensiva, precisando de cuidados adicionais na forma de vigorosa ressuscitação fluidica. Se a hipotensão persistir, podem ser necessários vasopressores ou inotrópicos.

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Inicial ( resumo )			
suspeita diagnóstica			
■	pacientes não neutropênicos	1a	terapia antifúngica empírica
		adjunto	cuidados de suporte para sepse
■	pacientes neutropênicos	1a	terapia antifúngica empírica
		adjunto	cuidados de suporte para sepse

Agudo ( resumo )			
diagnóstico confirmado: pacientes não neutropênicos (sem complicações)			
■	estado não crítico ou sem exposição a azóis ou ausência de espécies de <i>Candida</i> resistentes ao fluconazol	1a	terapia antifúngica
		adjunto	transição para fluconazol oral quando estável
		adjunto	remoção de cateter intravascular
		adjunto	cuidados de suporte para sepse
■	em estado crítico ou com exposição recente a azóis ou com infecção por <i>C. glabrata</i>	1a	terapia antifúngica

Agudo		( resumo )
	adjunto	transição para fluconazol ou voriconazol em alta dose
	adjunto	remoção de cateter intravascular
	adjunto	cuidados de suporte para sepse
<b>diagnóstico confirmado: pacientes neutropênicos (sem complicações)</b>		
■ estado não crítico ou sem exposição recente a azóis ou ausência de espécies de <i>Candida</i> resistentes ao fluconazol	1a	terapia antifúngica
	adjunto	remoção de cateter intravascular
	adjunto	cuidados de suporte para sepse
■ em estado crítico ou com exposição recente a azóis ou com infecção por <i>C. glabrata</i>	1a	terapia antifúngica
	adjunto	remoção de cateter intravascular
	adjunto	cuidados de suporte para sepse
<b>diagnóstico confirmado: com complicações</b>		
■ com endocardite	1a	terapia antifúngica prolongada
	mais	terapia de redução gradual com fluconazol
■ com endoftalmite	1a	terapia antifúngica prolongada
	adjunto	vitrectomia + anfotericina B intravítreo ou voriconazol intravítreo
■ com candidíase renal	1a	terapia antifúngica prolongada

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Inicial

#### suspeita diagnóstica

##### ■ pacientes não neutropênicos

1a

#### terapia antifúngica empírica

##### Opções primárias

» **caspofungina**: 70 mg por via intravenosa como dose de ataque, seguidos por 50 mg uma vez ao dia

OU

» **anidulafungina**: 200 mg por via intravenosa como dose de ataque, seguidos por 100 mg uma vez ao dia

OU

» **micalfungina**: 100 mg por via intravenosa uma vez ao dia

OU

» **fluconazol**: 800 mg por via intravenosa como dose de ataque, seguidos por 400 mg uma vez ao dia

##### Opções secundárias

» **complexo lipídico de anfotericina B**: 3-5 mg/kg/dia por via intravenosa

» Equinocandinas ou fluconazol constituem as escolhas de primeira linha.

» As equinocandinas são preferidas em lugar dos agentes azólicos para o tratamento inicial de candidemia se houver suspeita ou comprovação de *Candida krusei* ou *C. glabrata*, particularmente em pacientes em estado crítico e hemodinamicamente instáveis, naqueles que tenham sido expostos recentemente a um agente azólico e naqueles colonizados com espécies de *Candida* resistentes a azóis.[18] [41] [42] [43] Além disso, as equinocandinas são recomendadas como terapia inicial para a espécie emergente *C. auris*, pois a maioria das cepas nos EUA são suscetíveis.[12] Relatos sugerem que a resistência à equinocandina

## Inicial

entre isolados de *C. glabrata* está aumentando, embora ainda não seja comum.[45] [46]

» O fluconazol é uma alternativa de primeira linha aceitável para pacientes que não tenham sido recentemente expostos a azóis e que não estejam colonizados com espécies de *Candida* resistente aos azóis.[18]

» A formulação lipídica de anfotericina B é uma alternativa recomendada se os antifúngicos iniciais não forem tolerados ou não estiverem disponíveis.

» Em pacientes sem qualquer resposta clínica à terapia antifúngica empírica em 4 a 5 dias e que não apresentaram evidências subsequentes de candidíase invasiva após o início da terapia empírica, ou se as culturas e os marcadores substitutos forem negativos, deve-se considerar a interrupção da terapia antifúngica.[18]

## adjunto

## cuidados de suporte para sepse

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Se o paciente estiver mostrando sinais de sepse, poderá precisar de internação em unidade de terapia intensiva e receber cuidados adicionais, como vigorosa ressuscitação fluídica. Se a hipotensão persistir, podem ser considerados vasopressores e inotrópicos.

## ■ pacientes neutropênicos

## 1a

## terapia antifúngica empírica

## Opções primárias

» **caspofungina**: 70 mg por via intravenosa como dose de ataque, seguidos por 50 mg uma vez ao dia

## OU

» **anidulafungina**: 200 mg por via intravenosa como dose de ataque, seguidos por 100 mg uma vez ao dia

## OU

» **micafungina**: 100 mg por via intravenosa uma vez ao dia

## OU

» **complexo lipídico de anfotericina B**: 3-5 mg/kg/dia por via intravenosa

## OU

## Inicial

» **voriconazol**: 6 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas por 2 doses como dose de ataque, seguidos por 3-4 mg/kg a cada 12 horas

## Opções secundárias

» **fluconazol**: 800 mg por via intravenosa como dose de ataque, seguidos por 400 mg uma vez ao dia

» As escolhas de primeira linha são a caspofungina, a anidulafungina, a micafungina ou a anfotericina B lipídica.

» O fluconazol ou o voriconazol são agentes alternativos.

» As equinocandinas são preferidas em lugar dos agentes azólicos para o tratamento inicial de candidemia se houver suspeita ou comprovação de *Candida krusei* ou *C. glabrata*, particularmente em pacientes em estado crítico e hemodinamicamente instáveis, naqueles que tenham sido expostos recentemente a um agente azólico e naqueles colonizados com espécies de *Candida* resistentes a azóis.[18] [41] [42] [43] Além disso, as equinocandinas são recomendadas como terapia inicial para a espécie emergente *C. auris*, pois a maioria das cepas nos EUA são suscetíveis.[12] Relatos sugerem que a resistência à equinocandina entre isolados de *C. glabrata* está aumentando, embora ainda não seja comum.[45] [46]

» Caso os pacientes tenham recebido um agente azólico para profilaxia, esse tipo de agente não deverá ser dado como terapia empírica. Antifúngicos profiláticos constituem o padrão de cuidados e são usados rotineiramente em pacientes com neutropenia com probabilidade de se estender por mais de 7 dias.

## adjunto cuidados de suporte para sepse

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os pacientes precisam de internação na unidade de terapia intensiva e receber cuidados adicionais, como vigorosa ressuscitação fluídica. Se a hipotensão persistir, podem ser considerados vasopressores e inotrópicos.

## Agudo



## Agudo

**diagnóstico confirmado:  
pacientes não neutropênicos (sem  
complicações)**

- estado não crítico ou sem exposição a azóis ou ausência de espécies de *Candida* resistentes ao fluconazol

1a

### terapia antifúngica

#### Opções primárias

» **caspofungina**: 70 mg por via intravenosa como dose de ataque, seguidos por 50 mg uma vez ao dia

OU

» **anidulafungina**: 200 mg por via intravenosa como dose de ataque, seguidos por 100 mg uma vez ao dia

OU

» **micafungina**: 100 mg por via intravenosa uma vez ao dia

OU

» **fluconazol**: 800 mg por via intravenosa/oral como dose de ataque, seguidos por 400 mg uma vez ao dia

#### Opções secundárias

» **complexo lipídico de anfotericina B**: 3-5 mg/kg/dia por via intravenosa

#### Opções terciárias

» **voriconazol**: 6 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas por 2 doses como dose de ataque, seguidos por 3 mg/kg a cada 12 horas

» Recomenda-se uma equinocandina como terapia inicial. O fluconazol é uma alternativa de primeira linha aceitável a uma equinocandina em alguns pacientes, inclusive aqueles que não estejam em estado crítico e nos quais se considera improvável a presença de espécies de *Candida* resistente ao fluconazol.

» As formulações lipídicas de anfotericina B são consideradas alternativas se os agentes antifúngicos iniciais não forem tolerados ou não estiverem disponíveis.

» O voriconazol é eficaz para candidemia, mas oferece pouca vantagem em relação

## Agudo

ao fluconazol como terapia inicial. Ele é recomendado como terapia oral de redução gradual para alguns casos de candidemia por *C. krusei* ou *C. glabrata* que tenha se mostrado suscetível.

» Ciclo do tratamento: 2 semanas a partir da eliminação da *Candida* do sangue e quando os sintomas clínicos tiverem remitido. Se o paciente tiver complicações (por exemplo, endoftalmite, endocardite, osteomielite), é necessária uma terapia mais prolongada, dependendo do local afetado.

» As equinocandinas são recomendadas como terapia inicial para as espécies de *C. auris* emergentes, pois a maioria das cepas nos EUA são suscetíveis.[12]

### adjunto **transição para fluconazol oral quando estável**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **fluconazol**: 400 mg por via oral uma vez ao dia

» A transição de uma equinocandina para o fluconazol é recomendada para pacientes clinicamente estáveis (geralmente, dentro de 5-7 dias), para os quais se tenha documentado eliminação da *Candida* da corrente sanguínea e que estejam infectados com um organismo suscetível ao fluconazol (por exemplo, *C. albicans*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*).[18]

» Recomenda-se a transição de anfotericina B para fluconazol após 5 a 7 dias em pacientes com isolados suscetíveis ao fluconazol, clinicamente estáveis e nos quais a repetição das culturas na terapia antifúngica for negativa.[18]

### adjunto **remoção de cateter intravascular**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Se o paciente tiver um cateter intravascular, sua remoção é recomendada.

### adjunto **cuidados de suporte para sepse**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os pacientes precisam de internação na unidade de terapia intensiva e receber cuidados adicionais, como vigorosa ressuscitação

## Agudo

- em estado crítico ou com exposição recente a azóis ou com infecção por *C. glabrata*

1a

fluídica. Se a hipotensão persistir, podem ser considerados vasopressores e inotrópicos.

### terapia antifúngica

#### Opções primárias

» **caspofungina**: 70 mg por via intravenosa como dose de ataque, seguidos por 50 mg uma vez ao dia

OU

» **micafungina**: 100 mg por via intravenosa uma vez ao dia

OU

» **anidulafungina**: 200 mg por via intravenosa como dose de ataque, seguidos por 100 mg uma vez ao dia

#### Opções secundárias

» **complexo lipídico de anfotericina B**: 3-5 mg/kg/dia por via intravenosa

» Prefere-se o uso de uma equinocandina em pacientes que estejam em estado crítico, que foram recentemente expostos a agentes azólicos ou em quem a infecção seja causada por *C. glabrata*. Além disso, as equinocandinas são recomendadas como terapia inicial para as espécies de *C. auris* emergentes, pois a maioria das cepas nos EUA são suscetíveis.[12] Relatos sugerem que a resistência à equinocandina entre isolados de *C. glabrata* está aumentando, embora ainda não seja comum.[45] [46]

» As formulações lipídicas de anfotericina B são consideradas alternativas se os agentes antifúngicos iniciais não forem tolerados ou não estiverem disponíveis.

» Ciclo do tratamento: 2 semanas a partir da eliminação da *Candida* do sangue e quando os sintomas clínicos tiverem remitido. Se o paciente tiver complicações (por exemplo, endoftalmite, endocardite, osteomielite), é necessária uma terapia mais prolongada, dependendo do local afetado.

adjunto

### transição para fluconazol ou voriconazol em alta dose

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

## Agudo

» **fluconazol**: 800 mg por via intravenosa/oral uma vez ao dia

**OU**

» **voriconazol**: 3-4 mg/kg por via intravenosa/oral a cada 12 horas

» Em caso de infecção por *C. glabrata*, a transição para fluconazol ou voriconazol em alta dose deve ser considerada somente em pacientes com isolados suscetíveis ao fluconazol ou ao voriconazol.[18]

### adjunto **remoção de cateter intravascular**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Se o paciente tiver um cateter intravascular, sua remoção é recomendada.

### adjunto **cuidados de suporte para sepse**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os pacientes precisam de internação na unidade de terapia intensiva e receber cuidados adicionais, como vigorosa ressuscitação fluidica. Se a hipotensão persistir, podem ser considerados vasopressores e inotrópicos.

## diagnóstico confirmado: pacientes neutropênicos (sem complicações)

- estado não crítico ou sem exposição recente a azóis ou ausência de espécies de *Candida* resistentes ao fluconazol

### 1a **terapia antifúngica**

#### **Opções primárias**

» **casopofungina**: 70 mg por via intravenosa como dose de ataque, seguidos por 50 mg uma vez ao dia

**OU**

» **anidulafungina**: 200 mg por via intravenosa como dose de ataque, seguidos por 100 mg uma vez ao dia

**OU**

» **micafungina**: 100 mg por via intravenosa uma vez ao dia

#### **Opções secundárias**

» **complexo lipídico de anfotericina B**: 3-5 mg/kg/dia por via intravenosa

## Agudo

### Opções terciárias

» **fluconazol**: 800 mg por via intravenosa como dose de ataque, seguidos por 400 mg uma vez ao dia

### OU

» **voriconazol**: 6 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas por 2 doses como dose de ataque, seguidos por 3-4 mg/kg a cada 12 horas

- » A terapia inicial é feita com uma equinocandina.
- » As formulações lipídicas de anfotericina B são consideradas uma terapia alternativa nesse grupo de pacientes.
- » O fluconazol é uma alternativa em pacientes cujo estado não seja crítico e não expostos previamente a azóis.
- » Se for necessária proteção antimicótica, pode ser usado voriconazol. Ele também pode ser usado como terapia de redução gradual durante neutropenia em pacientes estáveis para os quais se demonstrou eliminação da corrente sanguínea e em presença de isolados suscetíveis ao voriconazol.
- » Ciclo do tratamento: 2 semanas a partir da eliminação da Candida do sangue e quando os sintomas clínicos tiverem remitido. Se o paciente tiver complicações (por exemplo, endoftalmite, endocardite, osteomielite), é necessária uma terapia mais prolongada, dependendo do local afetado.
- » As equinocandinas são recomendadas como terapia inicial para as espécies de *C. auris* emergentes, pois a maioria das cepas nos EUA são suscetíveis.<sup>[12]</sup>

### adjunto **remoção de cateter intravascular**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

- » Se o paciente tiver um cateter intravascular, sua remoção deve ser considerada.

### adjunto **cuidados de suporte para sepse**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

- » Os pacientes precisam de internação na unidade de terapia intensiva e receber cuidados

## Agudo

- em estado crítico ou com exposição recente a azóis ou com infecção por *C. glabrata*

1a

adicionais, como vigorosa ressuscitação fluídica. Se a hipotensão persistir, podem ser considerados vasopressores e inotrópicos.

### terapia antifúngica

#### Opções primárias

» **caspofungina**: 70 mg por via intravenosa como dose de ataque, seguidos por 50 mg uma vez ao dia

OU

» **micafungina**: 100 mg por via intravenosa uma vez ao dia

OU

» **anidulafungina**: 200 mg por via intravenosa como dose de ataque, seguidos por 100 mg uma vez ao dia

#### Opções secundárias

» **complexo lipídico de anfotericina B**: 3-5 mg/kg/dia por via intravenosa

OU

» **voriconazol**: 6 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas por 2 doses como dose de ataque, seguidos por 3-4 mg/kg a cada 12 horas

» A terapia inicial para a maioria dos pacientes deve ser com uma equinocandina, principalmente se a infecção for causada por *C. glabrata*. Além disso, as equinocandinas são recomendadas como terapia inicial para as espécies de *C. auris* emergentes, pois a maioria das cepas nos EUA são suscetíveis.[12] Relatos sugerem que a resistência à equinocandina entre isolados de *C. glabrata* está aumentando, embora ainda não seja comum.[45] [46]

» As formulações lipídicas de anfotericina B são consideradas uma terapia alternativa nesse grupo de pacientes.

» Se for necessária proteção antimicótica, pode ser usado voriconazol.

» Ciclo do tratamento: 2 semanas a partir da eliminação da *Candida* do sangue e quando os sintomas clínicos tiverem remitido. Se o paciente tiver complicações (por exemplo, endoftalmite, endocardite, osteomielite), é necessária uma

## Agudo

terapia mais prolongada, dependendo do local afetado.

### adjunto remoção de cateter intravascular

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Se o paciente tiver um cateter intravascular, sua remoção deve ser considerada.

### adjunto cuidados de suporte para sepse

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os pacientes precisam de internação na unidade de terapia intensiva e receber cuidados adicionais, como vigorosa ressuscitação fluídica. Se a hipotensão persistir, podem ser considerados vasopressores e inotrópicos.

## diagnóstico confirmado: com complicações

### ■ com endocardite

#### 1a terapia antifúngica prolongada

##### Opções primárias

» **complexo lipídico de anfotericina B**: 3-5 mg/kg/dia por via intravenosa

OU

» **complexo lipídico de anfotericina B**: 3-5 mg/kg/dia por via intravenosa

-e-

» **flucitosina**: 25 mg/kg/dia por via oral administrados em 4 doses fracionadas

##### Opções secundárias

» **casposfungina**: 70 mg por via intravenosa como dose de ataque, seguidos por 50 mg uma vez ao dia

OU

» **anidulafungina**: 200 mg por via intravenosa como dose de ataque, seguidos por 100 mg uma vez ao dia

OU

» **micafungina**: 100 mg por via intravenosa uma vez ao dia

» Em casos de endocardite, a combinação de anfotericina B ± flucitosina é preferível, com



## Agudo

alta dose de equinocandinas como alternativa. O fluconazol pode ser usado como terapia de redução gradual. A duração total do tratamento é de, pelo menos, 6 semanas, embora, em pacientes incapazes de se submeterem à substituição de valva cardíaca, a supressão de longo prazo com fluconazol pode ser considerada.

### mais terapia de redução gradual com fluconazol

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **fluconazol**: 400 mg por via intravenosa/oral uma vez ao dia

» O fluconazol pode ser usado como terapia de redução gradual. A duração total do tratamento é de, pelo menos, 6 semanas, embora, em pacientes incapazes de se submeterem à substituição de valva cardíaca, a supressão de longo prazo com fluconazol pode ser considerada.

### ■ com endoftalmite

#### 1a terapia antifúngica prolongada

#### Opções primárias

» **complexo lipídico de anfotericina B**: 3-5 mg/kg/dia por via intravenosa  
-e-  
» **flucitosina**: 25 mg/kg/dia por via oral administrados em 4 doses fracionadas

#### Opções secundárias

» **fluconazol**: 400 mg por via intravenosa/oral uma vez ao dia

#### OU

» **voriconazol**: 6 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas por 2 doses como dose de ataque, seguidos por 4 mg/kg a cada 12 horas

» A endoftalmite deve ser tratada com anfotericina B em formulação lipídica com flucitosina para isolados resistentes a azóis. O fluconazol ou o voriconazol podem ser considerados para isolados suscetíveis a azóis. O tratamento deve prosseguir por 4-6 semanas ou mais, dependendo da resposta clínica determinada por exames oftalmológicos seriados.

## Agudo

**adjunto** **vitrectomia + anfotericina B intravítreo ou voriconazol intravítreo**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

### Opções primárias

» **anfotericina B desoxicolato**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose intravítrea

**OU**

» **voriconazol**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose intravítrea

» A intervenção cirúrgica precoce com vitrectomia parcial é uma consideração adjuvante importante em casos mais avançados e pode constituir um procedimento para preservar a visão.[18]

» A injeção intravítrea de anfotericina B ou voriconazol deve ser considerada para vitrite ou envolvimento macular.[18]

■ **com candidíase renal**

**1a** **terapia antifúngica prolongada**

### Opções primárias

» **fluconazol**: 400 mg por via intravenosa/oral uma vez ao dia

### Opções secundárias

» **anfotericina B desoxicolato**: 0.5 a 0.7 mg/kg/dia por via intravenosa

» A terapia para candidíase renal varia, dependendo da síndrome clínica; a pielonefrite deve ser tratada com fluconazol por 2 semanas, com anfotericina B como alternativa.

## Novidades

### Terapia antifúngica combinada

O uso de 2 agentes antifúngicos provenientes de 2 classes de medicamentos com diferentes mecanismos de ação não mostrou qualquer vantagem e não deve ser considerado na maioria dos casos de candidíase sistêmica. As raras exceções incluem os pacientes com infecção por espécies mistas de *Candida* ou endocardite por *Candida*.

### Anticorpos "heat shock" anticândida

Em um estudo clínico prospectivo extremamente controverso e amplamente criticado, foi sugerida alguma evidência de benefícios quando usados em combinação com um medicamento antifúngico convencional. Este produto não está disponível comercialmente.<sup>[51]</sup>

### Vacina contra *Candida*

Em estudos de candidíase em camundongos, a imunização ativa aparentemente protegeu animais infectados. Não há dados em seres humanos e a utilidade é altamente controversa.

## Recomendações

### Monitoramento

Devem ser realizadas hemoculturas a cada 1 a 2 dias para confirmar que se atingiu um status negativo. Caso as hemoculturas permaneçam positivas, em vez de se supor que é indicada uma mudança no tratamento ou que se tenha desenvolvido resistência, deve-se ter atenção para garantir que todos os cateteres intravasculares tenham sido removidos, além de se buscar por focos metastáticos, como abscessos. Culturas persistentemente positivas descartam infecções endovasculares, inclusive endocardite por *Candida*. Recomenda-se testar a suscetibilidade antifúngica em todos os isolados de corrente sanguínea, principalmente para azóis.[18] Ocasionalmente, a falha terapêutica decorre da escolha do antifúngico errado ou de uma dosagem abaixo da ideal. Raramente a explicação é a resistência *in vitro*, o que obriga a escolha de outra classe de antifúngicos à qual o organismo seja suscetível. No entanto, isso é particularmente relevante para isolados sanguíneos de *C. glabrata*, que têm demonstrado taxas crescentes de resistência a agentes azólicos e, mais recentemente, a equinocandinas.[46]

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>choque séptico</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>
Ocorre precocemente no período de candidemia. Indistinguível do choque séptico de causas bacterianas. Caracterizado por hipotensão, sepse intensa e insuficiência de múltiplos órgãos. Requer a imediata administração de antifúngicos de amplo espectro (não o fluconazol), a remoção da origem potencial (por exemplo, cateter intravascular), a drenagem de abscesso ou o alívio da obstrução na presença de urosepse. Quaisquer espécies possíveis de <i>Candida</i> . Mais comum com neutropenia.		
<b>endoftalmite</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
Na literatura publicada, a ocorrência relatada tem variado de 0% a 45% dos pacientes com candidemia.[57] [58]		
Normalmente observada em associação com a candidemia; pode ser assintomática. A coriorretinite varia de lesões assintomáticas a cegueira. Todos os pacientes com candidemia devem ser submetidos a uma avaliação oftalmológica completa de rotina.		
Para lesões que não ameaçam a visão, o tratamento de candidemia com antifúngicos é geralmente suficiente, embora a duração da terapia sistêmica deva ser prolongada para 4 a 6 semanas, com acompanhamento frequente por exame oftalmológico.		
Para uma doença que ameace a visão, o tratamento sistêmico com anfotericina B ou fluconazol é eficaz (poucos dados referentes às equinocandinas), além da injeção intravítrea de anfotericina B e vitrectomia.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>locais disseminados</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>Ocorre em 10% a 20% dos casos.[6]</p> <p>Estima-se que a incidência anual seja de 20 casos/100,000 indivíduos (60,000 casos/ano nos EUA).[59]</p> <p>Os locais metastáticos podem exigir drenagem terapêutica (por exemplo, abscesso articular ou muscular).</p> <p>Observa-se infecção do sistema nervoso central em associação à candidemia ou relacionada a procedimentos neurocirúrgicos.</p> <p>Pode-se observar osteomielite associada à candidemia, como complicação após cirurgia ou em usuários de drogas intravenosas. Pode se apresentar com dor e febre e precisar de aspiração diagnóstica.</p> <p>A candidíase renal hematogênica frequentemente complica a candidemia e é sugerida pela concomitância de diminuição da taxa de filtração glomerular e candidúria.</p> <p>A seleção do antifúngico depende da espécie de <i>Candida</i> envolvida, assim como do local da metástase. A experiência com o uso das equinocandinas para locais disseminados é limitada, e a penetração no líquido cefalorraquidiano é insuficiente.</p> <p>A infecção cutânea se manifesta de forma localizada ou disseminada como erupção cutânea eritematosa ou macular/papular.</p> <p>A invasão hepatoesplênica geralmente é indicada por testes de função hepática e exames de tomografia computadorizada anormais.</p>		
<b>endocardite por <i>Candida</i></b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>Complicação rara da candidemia; usuários de drogas intravenosas podem apresentar risco mais elevado. Pode envolver valva nativa anormal e, em particular, é relatada, porque a endocardite de valva protética se assemelha clinicamente à endocardite bacteriana.</p> <p>Acreditava-se anteriormente que era incurável somente com terapia medicamentosa (antifúngicos) e que a substituição da valva era necessária para a cura.</p> <p>A terapia ideal continua a ser uma combinação de medicamentos e cirurgia. Relata-se que os antifúngicos, isoladamente, curam casos ocasionais de endocardite nativa, mas não de endocardite de valva protética. A terapia medicamentosa é selecionada com base na espécie de <i>Candida</i> responsável pela candidemia persistente e recorrente; selecione o agente exterminador mais ativo. Essa doença representa uma das poucas indicações para terapia antifúngica combinada.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>urossepse por Candida</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>Em decorrência da frequência da candidúria hospitalar, especialmente na unidade de terapia intensiva e no uso associado de cateter vesical, infecções ascendentes por Candida são surpreendentemente incomuns e tendem a ocorrer na presença de obstruções urinárias e nefrostomia.</p> <p>Raramente, ocorre pielonefrite ou bolas fúngicas. A remoção de uma bola fúngica é essencial para o controle da urossepse. A <i>C. glabrata</i> é um uropatógeno frequente. Pacientes assintomáticos geralmente não precisam de tratamento.</p>		

## Prognóstico

A taxa de mortalidade bruta para a mortalidade sistêmica é elevada (25% a 60%),<sup>[52]</sup> assim como a mortalidade atribuível, dependendo dos seguintes fatores.

- Fatores clínicos específicos relacionados ao processo invasivo da Candida (como a presença de complicações [por exemplo, endocardite, doença do sistema nervoso central, choque séptico]).
- Fatores do hospedeiro: avaliação de fisiologia aguda e saúde crônica (pontuação APACHE II); neutropenia e comorbidades, incluindo doenças subjacentes (por exemplo, neoplasias, diabetes mellitus e outras doenças ou terapias imunossupressoras).
- Espécie de Candida responsável:<sup>[53] [54]</sup> por exemplo, a *C. parapsilosis* geralmente é um patógeno relacionado a cateter intravascular que apresenta morbidade e mortalidade mais baixas. Por outro lado, uma maior mortalidade tem sido atribuída à *C. tropicalis* e à *C. glabrata*.<sup>[6] [55]</sup>
- Calendarização e conveniência da terapia antifúngica. Atraso na terapia pode aumentar a mortalidade,<sup>[30] [31]</sup> sendo esse aumento associado ao número de dias decorridos após a constatação das hemoculturas positivas para leveduras.<sup>[30]</sup> Outros fatores incluem a retenção de uma cultura venosa central e dosagem inadequada de fluconazol.<sup>[56]</sup>

Reconhecendo a importância de se evitar o atraso na instituição da terapia antifúngica adequada, a Infectious Diseases Society of America aconselhou a consideração do uso empírico precoce de medicamentos antifúngicos de amplo espectro (por exemplo, equinocandinas) em pacientes de unidade de terapia intensiva febris, não neutropênicos e de alto risco, cuja temperatura não baixe após o recebimento de agentes antibacterianos, principalmente quando a causa da febre ou da sepse for desconhecida.<sup>[18]</sup>

## Diretrizes de diagnóstico

### Internacional

#### Revised definitions of invasive fungal disease

**Publicado por:** The European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group

**Última publicação em:** 2008

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients

**Publicado por:** European Organization for Research and Treatment of Cancer; European Society for Blood and Marrow Transplantation; European Leukemia Net; International Immunocompromised Host Society

**Última publicação em:** 2017

### América do Norte

#### Clinical practice guideline for the management of candidiasis

**Publicado por:** Infectious Diseases Society of America

**Última publicação em:** 2016



## Artigos principais

- Pappas PG. Invasive candidiasis. Infect Dis Clin North Am. 2006 Sep;20(3):485-506.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016 Feb 15;62(4):e1-50. [Texto completo](#)

## Referências

1. Pappas PG. Invasive candidiasis. Infect Dis Clin North Am. 2006 Sep;20(3):485-506.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Invasive candidiasis statistics. January 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
3. Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, et al. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. Clin Infect Dis. 2002 Sep 1;35(5):627-30.
4. Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, et al. The changing epidemiology of invasive candidiasis: Candida glabrata and Candida krusei as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. Cancer. 2008 Jun;112(11):2493-9. [Texto completo](#)
5. Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, et al. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different Candida species. Clin Infect Dis. 1997 Jun;24(6):1122-8.
6. 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 Jun 15;48(12):1695-703.
7. Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, et al. Geographic variations in species distribution and echinocandin and azole antifungal resistance rates among Candida bloodstream infection isolates: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008 to 2009). J Clin Microbiol. 2011 Jan;49(1):396-9. [Texto completo](#)
8. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. J Clin Microbiol. 2006 Aug;44(8):2816-23.
9. Chai YA, Wang Y, Khoo AL, et al. Predominance of Candida tropicalis bloodstream infections in a Singapore teaching hospital. Med Mycol. 2007 Aug;45(5):435-9.
10. Almirante B, Rodriguez D, Cuenca-Estrella 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 May;44(5):1681-5. [Texto completo](#)

11. Diekema D, Arbefeville S, Boyken L, et al. The changing epidemiology of healthcare-associated candidemia over three decades. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012 May;73(1):45-8.
12. Centers for Disease Control and Prevention. *Candida auris*. August 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
13. Venditti M. Clinical aspects of invasive candidiasis: endocarditis and other localized infections. *Drugs*. 2009;69(suppl 1):39-43.
14. Ziakas PD, Kourbeti IS, Voulgarelis M, et al. Effectiveness of systemic antifungal prophylaxis in patients with neutropenia after chemotherapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther*. 2010 Dec;32(14):2316-36.
15. Wang J, Zhan P, Zhou R, et al. Prophylaxis with itraconazole is more effective than prophylaxis with fluconazole in neutropenic patients with hematological malignancies: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Med Oncol*. 2010 Dec;27(4):1082-8.
16. Tamura K, Drew R. Antifungal prophylaxis in adult hematopoietic stem cell transplant recipients. *Drugs Today (Barc)*. 2008 Jul;44(7):515-30.
17. Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, et al; Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2010 Dec 9;116(24):5111-8.
18. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 Feb 15;62(4):e1-50. [Texto completo](#)
19. BMJ Point of Care. Sepsis in adults. July 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
20. Kollef M, Micek S, Hampton N, et al. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis*. 2012 Jun;54(12):1739-46.
21. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, et al.  $\beta$ -D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2011 Mar 15;52(6):750-70.
22. Persat F, Ranque S, Derouin F, et al. Contribution of the (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections. *J Clin Microbiol*. 2008 Mar;46(3):1009-13. [Texto completo](#)
23. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1 $\rightarrow$ 3)  $\beta$ -D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis*. 2005 Sep 1;41(5):654-9.
24. Onishi A, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Diagnostic accuracy of serum 1,3- $\beta$ -D-glucan for pneumocystis jiroveci pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol*. 2012 Jan;50(1):7-15. [Texto completo](#)
25. Mylonakis E, Clancy CJ, Ostrosky-Zeichner L, et al. T2 magnetic resonance assay for the rapid diagnosis of candidemia in whole blood: a clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2015 Mar 15;60(6):892-9.

26. Nguyen MH, Wissel MC, Shields RK, et al. Performance of Candida real-time polymerase chain reaction,  $\beta$ -D-glucan assay, and blood cultures in the diagnosis of invasive candidiasis. Clin Infect Dis. 2012 May;54(9):1240-8.
27. US Food and Drug Administration. FDA authorizes new use of test, first to identify the emerging pathogen Candida auris. April 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
28. Kedzierska A, Kochan P, Pietrzyk A, et al. Current status of fungal cell wall components in the immunodiagnosics of invasive fungal infections in humans: galactomannan, mannan and (1-->3)-beta-D-glucan antigens. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2007 Nov;26(11):755-66.
29. Marty FM, Lowry CM, Lempitski SJ, et al. Reactivity of (1-->3)-beta-D-glucan assay with commonly used intravenous antimicrobials. Antimicrob Agents Chemother. 2006 Oct;50(10):3450-3. [Texto completo](#)
30. 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 Jul 1;43(1):25-31.
31. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of Candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Sep;49(9):3640-5. [Texto completo](#)
32. Patel GP, Simon D, Scheetz M, et al. The effect of time to antifungal therapy on mortality in Candidemia associated septic shock. Am J Ther. 2009 Nov-Dec;16(6):508-11.
33. Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, et al. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. Clin Infect Dis. 2003 May 15;36(10):1221-8.
34. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. N Engl J Med. 1994 Nov 17;331(20):1325-30. [Texto completo](#)
35. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. N Engl J Med. 2007 Jun 14;356(24):2472-82. [Texto completo](#)
36. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. Lancet. 2005 Oct 22-28;366(9495):1435-42.
37. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. Lancet. 2003 Oct 4;362(9390):1142-51.
38. Betts RF, Nucci M, Talwar D, et al; Caspofungin High-Dose Study Group. A Multicenter, double-blind trial of a high-dose caspofungin treatment regimen versus a standard caspofungin treatment regimen for adult patients with invasive candidiasis. Clin Infect Dis. 2009 Jun 15;48(12):1676-84.
39. VandenBussche HL, Van Loo DA. A clinical review of echinocandins in pediatric patients. Ann Pharmacother. 2010 Jan;44(1):166-77.

40. Caudle KE, Inger AG, Butler DR, et al. Echinocandin use in the neonatal intensive care unit. *Ann Pharmacother*. 2012 Jan;46(1):108-16.
41. Gafter-Gvili A, Vidal L, Goldberg E, et al. Treatment of invasive candidal infections: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2008 Sep;83(9):1011-21.
42. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis*. 2012 Apr;54(8):1110-22. [Texto completo](#)
43. Kett DH, Shorr AF, Reboli AC, et al. Anidulafungin compared with fluconazole in severely ill patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: support for the 2009 IDSA treatment guidelines for candidiasis. *Crit Care*. 2011;15(5):R253. [Texto completo](#)
44. Kale-Pradhan PB, Morgan G, Wilhelm SM, et al. Comparative efficacy of echinocandins and nonechinocandins for the treatment of *Candida parapsilosis* Infections: a meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2010 Dec;30(12):1207-13.
45. Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, et al. 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 Nov 15;55(10):1352-61. [Texto completo](#)
46. Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, et al. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis*. 2013 Jun;56(12):1724-32. [Texto completo](#)
47. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2007 Oct 1;45(7):883-93.
48. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica*. 2017 Mar;102(3):433-4. [Texto completo](#)
49. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2015 Oct 8;373(15):1445-56.
50. Riddell J 4th, Comer GM, Kauffman CA. Treatment of endogenous fungal endophthalmitis: focus on new antifungal agents. *Clin Infect Dis*. 2011 Mar 1;52(5):648-53.
51. Pacht J, Svoboda P, Jacobs F, et al. A randomized, blinded, multicenter trial of lipid-associated amphotericin B alone versus in combination with an antibody-based inhibitor of heat shock protein 90 in patients with invasive candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1404-1413.
52. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, et al. Hospital-acquired candidemia: the attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med*. 1988 Dec;148(12):2642-5.
53. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, et al. Risk factors for albicans and non-albicans candidemia in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2008 Jul;36(7):1993-8.

54. Playford EG, Marriott D, Nguyen Q, et al. Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: risk factors for non-albicans *Candida* spp. *Crit Care Med*. 2008 Jul;36(7):2034-9.
55. Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, et al. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin Infect Dis*. 1992 Sep;15(3):414-21.
56. Labelle AJ, Micek ST, Roubinian N, et al. Treatment-related risk factors for hospital mortality in *Candida* bloodstream infections. *Crit Care Med*. 2008 Nov;36(11):2967-72.
57. Khan FA, Slain D, Khakoo RA. *Candida* endophthalmitis: focus on current and future antifungal treatment options. *Pharmacotherapy*. 2007 Dec;27(12):1711-21.
58. Brod RD, Flynn HW Jr, Miller D. Endogenous fungal endophthalmitis. In: Duane's ophthalmology on CD-ROM, 2006 edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.
59. Spellberg BJ, Filler SG, Edwards JE Jr. Current treatment strategies for disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2006 Jan 15;42(2):244-51. [Texto completo](#)

## Aviso legal

Este conteúdo destina-se a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificar-se de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciados, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciados não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

---

**Jack D. Sobel, MD**

Dean and Professor of Medicine

Wayne State University School of Medicine, Detroit, MI

DIVULGAÇÕES: JDS declares that he has no competing interests.

---

**Sanjay G. Revankar, MD**

Professor of Medicine

Division of Infectious Diseases, Wayne State University School of Medicine, Detroit, MI

DIVULGAÇÕES: SR has received grants for research from Astellas, Gilead, and Merck, and is involved in clinical trials for Cidara.

### // Colegas revisores:

---

**John Fisher, MD**

Professor of Medicine

Department of Medicine, Medical College of Georgia, Augusta, GA

DIVULGAÇÕES: JF is an author of a number of references cited in this monograph. JF is a member of the speaker's bureau for the following companies: Pfizer, Merck, and Astellas.

---

**Jean-Michel Livrozet, MD**

Praticien hospitalier

Service de medecine de la Transplantation et d'Immunologie clinique, Hopital Edouard Herriot, Lyon, France

DIVULGAÇÕES: JML has been invited by Astellas, the manufacturer of micafungin, to attend a symposium, and invited by Gilead Sciences, manufacturer of liposomal amphotericin B, to attend different HIV conferences, and has been paid by Gilead Sciences for running HIV educational programs.

---

**Matthew Falagas, MD, MSc, DSc**

Director

Alfa Institute of Biomedical Sciences, Marousi, Athens, Greece

DIVULGAÇÕES: MF declares that he has no competing interests.