

**Colonizações e infeções por *Candida* spp. em
situações multifatoriais - estudo retrospectivo a
5 anos no Centro Hospitalar Universitário Cova
da Beira**

Rafaela Pulquério Simões Santos

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(Mestrado integrado)

Orientadora: Prof^a. Doutora Leopoldina Luís António Vicente

maio de 2020

Dedicatória

“O êxito não é o lugar onde se chega, mas o espírito com que iniciamos e continuamos a viagem”

Titi ★

Agradecimentos

À Dr.^a Leopoldina Vicente, minha orientadora, a quem quero deixar uma palavra de especial agradecimento, pela prova de interesse que dedicou a este projeto. Pelo profissionalismo revelado, pelas críticas e sugestões.

À Diretora do Laboratório de Patologia Clínica do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, Dr.^a Conceição Faria, por ter permitido a realização deste trabalho e por todo o apoio e disponibilidade que manifestou ao longo do desenvolvimento do mesmo.

À Márcia Ascensão do Gabinete de Investigação e Inovação pelo apoio incondicional ao longo de todo o processo adjacente ao pedido de parecer à Comissão de ética.

À Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, instituição a quem devo a minha formação e me dotou de ferramentas indispensáveis no meu futuro.

Ao Marco Antunes e Patrícia Pereira, não só por terem sido diretamente e diariamente os meus companheiros, mas também por toda a amizade, ajuda e partilha ao longo destes 6 anos.

Ao Pedro Vilar e ao meu irmão, pela ajuda prestada na estatística deste trabalho.

A toda a minha família, pelo apoio e força constante ao longo do meu percurso pessoal e profissional. Pela educação, valores transmitidos, amizade e compreensão.

Aos meus amigos, a minha segunda família, os meus anjinhos que me ajudam a levantar quando as minhas asas se esquecem de como voar.

Resumo

As espécies de *Candida* tanto comportam-se como fungos oportunistas como membros comuns da flora humana. Ao longo dos anos, o foco principal da micologia médica tem sido a compreensão do seu potencial patogénico e as diferentes formas de doença que estes microrganismos podem originar.

O número de infeções tem aumentado nos últimos anos, grande parte resultante da evolução dos cuidados médicos e cirúrgicos. O risco depende de muitos fatores, entre eles a exposição a diferentes antibióticos e procedimentos médicos.

O objetivo deste ensaio é determinar a incidência das colonizações e infeções fúngicas pelo género de *Candida*, as principais características da população estudada, incluindo dados demográficos e fatores de risco intrínsecos e extrínsecos que favorecem o aparecimento de *Candida*.

Este estudo retrospectivo, observacional inclui um total de 706 doentes de um hospital português, dos quais foram isolados espécies de *Candida* entre 1 de janeiro de 2015 e 31 de dezembro de 2019. A análise estatística foi realizada no *Statistical Package for the Social Sciences* 25.0.

No intervalo de estudo observou-se 748 episódios (62 de candidoses invasivas). A incidência foi de 12,7 / 1000 admissões hospitalares. Foram identificadas nove espécies, sendo *Candida albicans* (73,8%) a mais prevalente, seguida por *Candida glabrata* (13,2%) e *Candida tropicalis* (4,8%). A maioria das amostras biológicas isoladas foi de urina. Relatamos uma taxa de mortalidade a 30 dias de 34% e a generalidade dos episódios comprovou-se em doentes com mais de 70 anos.

Os fatores de risco mais observados foram a antibioterapia prévia (93,3%), a presença de sonda vesical (67,4%), a intubação nasogástrica (42,5%) e diabetes mellitus (41,4%). O fluconazol foi o principal fármaco prescrito em todos os episódios.

A distribuição das espécies de *Candida* tem vindo a alterar-se no nosso hospital com um aumento na proporção de espécies não-*albicans*. Assim, a distribuição das espécies, a suscetibilidade a antifúngicos, os fatores de risco e a mortalidade devem ser analisados continuamente. Este estudo fornece informações essenciais sobre a epidemiologia local do género *Candida*.

Colonizações e infeções por *Candida* spp. em situações multifatoriais - estudo retrospectivo a 5 anos no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira

Palavras-chave

Candida; Colonização; Candidoses invasivas; Amostras biológicas; Fatores de risco

Abstract

Candida species are both opportunistic fungal pathogens and common members of the human flora. Over the years, the main focus of the fungal field has been on understanding the pathogenic potential and the different disease manifestations of these organisms.

The number of opportunistic infections has been rising in recent years, mainly due to the evolution of medical and surgical care. The risk depends on many factors such as exposure to different antibiotics and medical procedures.

The aim of this paper is to determine the incidence of fungal colonization and infection, main characteristics of the study population, including demographics, intrinsic and extrinsic risk factors favouring *Candida*.

This single-centre observational retrospective study include a total of 706 patients, from a Portuguese hospital, from whom *Candida* species were isolated between 1st January 2015 and 31th December 2019. Statistical analysis was performed using Statistical Package for the Social Sciences 25.0.

Overall, 748 episodes (62 of invasive candidiasis) were identified in the study. The incidence was 12,7/1000 admissions. Nine different species were found, with *Candida albicans* (73,8 %) being the most prevalent, followed by *Candida glabrata* (13,2 %) and *Candida tropicalis* (4,8%). Most of the isolates were from urine samples. We report a 30-day mortality rate of 34 % and the majority of the episodes was witnessed among patients older than 70 years.

The most common risk factors were previous antibacterial therapy (93.3%), the presence of urinary catheter (67,4%), nasogastric intubation (42,5%) and diabetes mellitus (41,4%). Fluconazole was the main drug used in all episodes.

The distribution of isolated *Candida* in our hospital has changed in recent years, with an increase in the proportion of non-*albicans* species. Thus, species distribution, susceptibility to antifungals, risk factors and outcomes should be continuously analysed. This study provides useful information regarding the local epidemiology of the genus *Candida*.

Keywords

Candida; Colonization; Invasive candidiasis; Body samples; Risk factors

Índice

Dedicatória	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Palavras-chave	v
Abstract	vi
Keywords	vi
Lista de tabelas	ix
Lista de acrónimos	x
1. Introdução	1
2. Materiais e métodos	3
2.1 Tipo de estudo	3
2.2 Recolha de dados	3
2.3 Desenho estudo	3
2.3.1 Seleção dos doentes	3
2.3.1.1 População alvo	3
2.3.1.2 Critérios de inclusão	3
2.3.1.3 Critérios de exclusão	3
2.3.1.4 Variáveis estudadas	4
2.3.1.5 Tamanho da amostra	5
2.4 Definições	5
2.5 Instrumentos utilizados	6

2.6 Análise estatística	6
3. Resultados	7
4. Discussão	13
4.1 Discussão dos resultados	13
4.2 Limitações metodológicas	17
5. Conclusão	18
6. Bibliografia	19
7. Anexos	23

Lista de tabelas

Tabela 1- Caracterização da população em estudo	7
Tabela 2 - Caracterização demográfica e clinica da amostra estudada segundo os episódios observados	9
Tabela 3 – Fatores de risco identificados de acordo com os episódios analisados	10
Tabela 4- Caracterização demográfica e clinica das amostras biológicas analisadas	11
Tabela 5- Fatores de risco e espécies identificadas nas amostras biológicas analisadas	12

Lista de Acrónimos

C.	<i>Candida</i>
CHUCB	Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira
CI	Candidose invasiva
CS	<i>Candida score</i>
CVC	Cateter venoso central
DRC	Doença renal crónica
NP	Nutrição parentérica
SNG	Sonda nasogástrica
spp.	Espécie
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana
VM	Ventilação mecânica

1. Introdução

A Micologia Médica teve o seu início com Agostino Bassi no princípio do século XIX, mas só em 1893 com Langenbeck, (10) surge pela primeira vez documentação relacionada com o género *Candida*. O trabalho teve por objetivo, investigar a etiologia das lesões orais de um indivíduo com febre tifoide. A investigação culminou com o isolamento de um microrganismo, posteriormente denominado de *Candida albicans* (*C. albicans*). (10)

Atualmente encontram-se descritas cerca de 200 espécies pertencentes ao género de *Candida*. (27) Muitas destas espécies pertencem à flora comensal do homem, podendo coexistir com o hospedeiro durante toda a vida sem causar qualquer tipo de infeção. Podem colonizar a pele, o trato respiratório, gastro-intestinal, urinário, oral ou vaginal. (18,28) No entanto, podem tornar-se patogénicas quando, o equilíbrio agente-hospedeiro é alterado, levando a infeções localizadas ou superficiais (cutâneas e/ou mucocutâneas), ou conduzindo a formas mais graves, as infeções sistémicas designadas por Candidoses invasivas (CI) disseminando para diferentes órgãos. (18,28)

Nos seres humanos, são estas as principais responsáveis pela maioria das infeções fúngicas, sendo a *C. albicans* a espécie mais frequentemente isolada. (23,28,30) No entanto, tem-se constatado uma diminuição na incidência de *C. albicans* com a emergência de espécies não-*albicans* - como é o caso da *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, e *C. parapsilosis*. (7,22-24,29)

O estudo exaustivo da contribuição de *Candida* para o aumento da mortalidade e morbilidade, tem tido especial ênfase, em contexto de internamento hospitalar. Estando este estritamente relacionado com o aumento da esperança média de vida, o incremento da multimorbilidade e o crescente uso de procedimentos diagnósticos e terapêuticos. (3,6,7,18,27)

Como importante fator de risco para a CI, está descrita, a colonização por *Candida* spp. (12-14) Apenas 5-15% dos doentes internados, estão colonizados aquando da admissão hospitalar. (3) Esta percentagem, no entanto, aumenta com o tempo de internamento e a exposição a diferentes fatores de risco. (3, 13) Alguns estudos prospetivos referem que 50-86% dos doentes internados na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) poderão vir a ser colonizados durante uma permanência prolongada no serviço e 5-30% desenvolverem formas de CI. (12,21)

São vários os fatores de risco, que podem facilitar a colonização e posterior infeção do hospedeiro por *Candida* spp., - fatores intrínsecos, associados ao próprio hospedeiro, patologias crónicas, autoimunes ou neoplásicas; e extrínsecos, nomeadamente o uso crescente de agentes antimicrobianos, imunossuppressores, próteses, transplantes, procedimentos cirúrgicos, hemodiálise e outras situações de risco resultantes de internamentos hospitalares prolongados e cuidados intensivos. (1,3,5,8,9,11,15)

Além destes, uma grande proporção das colonizações e infeções por *Candida* spp. está cientificamente confirmada dever-se ao uso de dispositivos médicos, particularmente cateter venoso central (CVC), sonda vesical, ventilação mecânica (VM), entre outros. (1,8,11)

A caracterização epidemiológica das infeções por *Candida* em Portugal é difícil de determinar, uma vez que os estudos existentes são escassos. O primeiro estudo multicêntrico por Faria-Ramos et al. (2014) (6) decorreu em 10 hospitais portugueses num período de 12 meses e incluiu 240 episódios de candidemia. De acordo com os autores, a espécie mais prevalente correspondeu à *C. albicans* (40%), seguindo-se *C. parapsilosis* (23%) e *C. glabrata* (13%). (6)

O presente estudo retrospectivo, a 5 anos, incide na distribuição epidemiológica e condições predisponentes dos doentes colonizados e/ou infetados por *Candida* spp., na área abrangida pelo Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB), E.P.E. Pretende-se caracterizar os diferentes episódios e amostras isoladas segundo indicadores de internamento e fatores de risco.

2. Materiais e Métodos

2.1 Tipo de estudo

Estudo de investigação do tipo retrospectivo, transversal e descritivo baseado na recolha de dados de processos clínicos no CHUCB.

O estudo obteve aprovação da Comissão de Ética do CHUCB (Anexo 1 - Autorização para o estudo, pela Comissão de Ética para a Saúde do CHUCB). Assegura ainda a confidencialidade dos dados dos doentes recolhidos (Anexo 2 - Declaração de responsabilidade e confidencialidade), não sendo revelado qualquer informação sobre estes. Excetua-se os dados referentes às variáveis citadas em 2.3.1.4.

2.2 Recolha de dados

A recolha de dados foi efetuada a partir da base de dados SClinico®, do CHUCB e do *software* Clinidata ® XXI do serviço de Patologia clínica.

2.3 Desenho estudo

2.3.1 Seleção dos doentes

2.3.1.1 População alvo

A população selecionada para o estudo engloba todos os indivíduos do CHUCB, com comprovação laboratorial de colonização ou infeção por *Candida* spp. entre 1 janeiro de 2015 e 31 de dezembro de 2019.

A amostra inicial englobava 821 pessoas com distribuição de 442 mulheres para 379 homens, compreendia 1297 amostras clínicas.

2.3.1.2 Critérios de inclusão

Doentes internados no CHUCB, com confirmação laboratorial de *Candida* spp. e todos os dados relativos as variáveis citados em 2.3.1.4 disponíveis cumulativamente no SClinico ® e Clinidata ® XXI

2.3.1.3 Critérios de exclusão

Excluíram-se doentes que não preenchiam todos os critérios de inclusão.

Múltiplos episódios com confirmação de colonização crónica (2 ou mais episódios positivos da mesma espécie e mesma amostra) foram rejeitados.

Amostras de seguimento não foram consideradas para análise estatística.

2.3.1.4 Variáveis estudadas

A população de estudo foi caracterizada tendo em conta as seguintes variáveis:

Epidemiológicas:

- I. Idade;
- II. Sexo.

Clínicas:

- I. Tipo de amostra biológica;
- II. Patologias crónicas (diabetes mellitus; doença renal crónica (DRC); neoplasia; vírus da imunodeficiência humana (VIH));
- III. Prótese;
- IV. Transplante;
- V. Sonda vesical;
- VI. Sonda nasogástrica (SNG);
- VII. VM;
- VIII. Nutrição parentérica (NP);
- IX. CVC;
- X. Diálise;
- XI. Duração de internamento;
- XII. Intervalo entre internamento e amostra positiva;
- XIII. Mortalidade a 30 dias;
- XIV. Intervalo entre amostra positiva e óbito (Máximo 30 dias);
- XV. Antibioterapia de largo espectro nos últimos 60 dias;
- XVI. “Fez tratamento?”;
- XVII. Terapêutica prescrita.

Microbiológicas:

- I. Espécie de *Candida*

2.3.1.5 Tamanho da amostra

Após recolha de todos os dados e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, o tamanho da amostra fixou-se em 706 indivíduos estudados, com distribuição de 375 mulheres para 331 homens. Perfazendo um total de 847 amostras em estudo.

2.4 Definições

Colonização foi definida como o isolamento de uma espécie de *Candida* em pelo menos um local. Amostras positivas de origem externa ao internamento não foram incluídas no estudo.

O início de um episódio foi definido como o primeiro isolamento de *Candida* spp. a partir de uma amostra biológica colhida do doente.

Foi considerado um único episódio, o internamento onde se isolou mais do que um tipo de amostra biológica sempre para a mesma espécie. No entanto cada amostra foi caracterizada estatisticamente em separado.

Foram considerados e analisados separadamente os episódios de internamento em que se isolou mais do que uma espécie.

Para cada doente foi avaliado o desfecho a 30 dias a partir da primeira amostra isolada.

Amostras com intervalos superiores a 30 dias cujo tipo de amostra biológica ou cuja espécie é distinta face ao primeiro episódio foi considerado como novo episódio.

A população em estudo foi agrupada em 5 faixas etárias: inferiores 19 anos; 19-40; 41-60; 61-70 e superior a 70 anos.

Os fatores de risco foram considerados intrínsecos quando presentes no momento da admissão hospitalar e extrínsecos relacionados com intervenções empregues no controle ou tratamento da causa de internamento. Foram considerados tanto portadores, tipo 1 como tipo 2 de diabetes mellitus. Foi considerada neoplasia quando esta já se encontrava diagnosticada. A infeção VIH foi definida como teste VIH-positivo. A DRC foi considerada quando em pacientes codificados na plataforma SClinico®.

A antibioterapia foi definida como o uso de antimicrobianos nos 60 dias anteriores ao estudo. VM abrange o uso de ventilação invasiva e não invasiva anterior ao episódio, qualquer dispositivo médico foi considerado presente se a sua comparência se verifica antes do início do episódio.

Os isolados de *Candida* foram obtidos a partir de diferentes tipos de produtos biológicos: urina; expetoração/aspirado brônquico; exsudados vaginais; pus micológico; sangue; líquido ascítico/peritoneal micológico; exsudado uretral; líquido pleural micológico; fezes e a partir de pontas de cateter.

2.5 Instrumentos utilizados

A globalidade dos dados foi obtida através Clinidata® e SClinico® cumulativamente. Para a recolha e construção da base de dados foi utilizado o programa *Microsoft Excel* (2013). A escrita da dissertação foi realizada em *Microsoft Word* (2013). Para a análise estatística, recorreu-se ao *software* estatístico SPSS® (*Statistical Package for the Social Sciences*) 25.0.

2.6 Análise estatística

O tratamento estatístico dos dados foi realizado no SPSS® da IBM, versão 25.0.

Todas as variáveis citadas em 2.3.1.4. foram introduzidas na base de dados, perfazendo um total de 32 variáveis estudadas.

Foi empregue estatística descritiva: para as variáveis quantitativas (idade; duração do internamento; intervalo entre internamento e amostra positiva; intervalo entre amostra positiva e óbito) frequências absolutas e relativas, média e desvio padrão, mínimo e máximo; as variáveis qualitativas (restantes) apenas se calculou as frequências absolutas e relativas.

3. Resultados

Dos 706 indivíduos abrangidos no estudo, foram reportados e incluídos 748 episódios de *Candida* spp. entre o intervalo de janeiro de 2015 a dezembro de 2019. A tabela 1 descreve a distribuição demográfica da população abrangida.

Tabela 1- Caracterização da população em estudo

		Sexo		Total	Idade média (anos)
		Masculino	Feminino		
Faixa etária (anos)	<19	1	0	1 (0,1%)	80,1±12,6
	19-40	4	5	9 (1,3%)	
	41-60	27	14	41 (5,8%)	
	61-70	43	35	78 (11,0%)	
	>70	256	321	577 (81,7%)	
Total		331 (46,9%)	375 (53,1%)	706	

Nos 5 anos abrangentes do estudo, o CHUCB verificou 59 108 internamentos, correspondendo a uma incidência de 12,7 casos por cada 1000 admissões hospitalares.

Em 15 indivíduos decorreu um segundo episódio ao longo do período de estudo, 11 originados por uma nova espécie, 4 por um aparecimento de novo de um tipo de amostra biológica diferente. Em 27 pessoas foram isoladas duas espécies de *Candida* durante o mesmo internamento, cada espécie foi analisada separadamente como consta na tabela 2 e 3. Em 89,2% dos episódios comprovou-se uma colonização unifocal e 10,1% (81 episódios) corresponderam a episódios multifocais. As amostras biológicas foram caracterizadas isoladamente como observado na tabela 4 e 5.

A distribuição e caracterização demográfica, clínica, fatores de risco e mortalidade da amostra estudada é apresentada na tabela 2 e 3 segundo a espécie isolada e na tabela 4 e 5 segundo a amostra biológica.

De acordo com a totalidade de episódios, 53,2% ocorreram em mulheres e a faixa etária mais afetada foi a acima dos 70 anos (79,7%). No momento da primeira amostra positiva, 19,8% dos pacientes permaneciam há menos de 48h em contacto com os cuidados de saúde. A taxa de mortalidade nos primeiros 30 dias após confirmação de *Candida* foi de 34%.

Foram identificadas 9 espécies de *Candida* e 26,2% dos episódios correspondem a espécies *não albicans*. *C. albicans* (73,8%) foi a espécie mais prevalente, seguida por *C. glabrata* (13,2%), *C. tropicalis* (4,8%), *C. parapsilosis* (2,8%), e *C. krusei* (2,8%), *C.*

famata (1,5%) e *C. lusitaniae* (1,1%). *C. krusei* e *C. guilliermondii* foram isolados apenas em 2 e 1 doentes, respetivamente.

A duração média de internamento foi de $31,1 \pm 34,7$ dias. O intervalo entre internamento hospitalar e o isolamento de *Candida* foi em média de $11,7 \pm 17,5$ dias.

O estudo inclui 847 amostras (tabela 4 e 5), onde a sua maioria corresponde a candidurias (58,4%).

Considerando as amostras positivas de líquido pleural, pus micológico, líquido ascítico, hemoculturas e cultura de cateter como correspondendo a episódios invasivos por *Candida*, da sua totalidade (90 amostras) 43,1% dos episódios correspondentes já ostentavam amostras urinárias e/ou respiratórias positivas. O estudo revelou 62 episódios de CI (8,3% episódios). A frequência de tratamento e indicadores de internamento observam-se superiores nas amostras invasivas quando comparadas às restantes.

Aquando da primeira amostra positiva, 76,3% dos episódios revelaram pelo menos um dos dispositivos médicos estudados (sonda-vesical; SNG; VM; NP; CVC). A sonda-vesical foi o dispositivo mais prevalente (67,4%). De destacar na tabela 5 o peso que estes dispositivos têm e como traçam um perfil clínico mais reservado nas amostras invasivas, face à delineação de fatores de risco nas restantes amostras.

Verificou-se nos 748 episódios que a antibioterapia de largo espectro nos 60 dias prévios ao episódio esteve presente em 93,3%, a sonda-vesical em 67,4%, SNG em 42,5% e diabetes mellitus em 41,4%.

Tabela 2 - Caracterização demográfica e clínica da amostra estudada segundo os episódios observados

	<i>C. albicans</i>		<i>C. glabrata</i>		<i>C. tropicalis</i>		<i>C. parapsilosis</i>		<i>C. krusei</i>		<i>C. famata</i>		<i>C. lusitaniae</i>		<i>C. kefyr</i>		<i>C. guilliermondii</i>		Total		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
	552	73,8	99	13,2	36	4,8	21	2,8	18	2,4	11	1,5	8	1,1	2	0,3	1	0,1	748	100	
Faixa etária (anos)																					
<19	1	0,2	0		0		0		0		0		0		0		0		1	0,1	
19-40	7	1,3	0		1	2,8	1	4,8	0		0		0		0		0		9	1,2	
41-60	34	6,2	3	3	2	5,6	0		2	11,1	1	9,1	1	12,5	0		0		41	5,5	
61-70	64	11,6	6	6,1	7	19,4	1	4,8	1	5,6	3	27,3	2	25	0		0		83	11,1	
>70	446	80,8	90	90,9	26	72,2	19	90,5	15	83,3	7	63,6	5	62,5	2	100	1	100	596	79,7	
Valor médio ± desvio padrão	79,7 ± 12,8		83,8 ± 8,9		78,0 ± 13,0		80,1 ± 14,6		82 ± 13,1		75,7 ± 11,4		81,7 ± 12,1		82,4 ± 16,2		80,5		80,5 ± 12,5		
Sexo																					
Masculino	269	48,7	28	28,3	19	52,8	16	76,2	11	61,1	5	45,5	1	12,5	0		1	100	350	46,8	
Feminino	283	51,3	71	71,7	17	47,2	5	23,8	7	38,9	6	54,5	7	87,5	2	100	0		398	53,2	
Indicadores de internamento																					
Mortalidade a 30 dias	188	34,1	26	26,3	12	33,3	9	42,9	12	66,7	2	18,2	3	37,5	1	50	1	100	254	34	
Intervalo entre amostra positiva e óbito	11,5 ± 8,7		14,3 ± 10,0		9,7 ± 6,5		7,2 ± 6,4		9,6 ± 8,1		8 ± 7,1		9,3 ± 4,0		1		7		11,3 ± 8,7		
Duração internamento	26,7 ± 31,8		37,2 ± 45,1		29,4 ± 26,0		48,3 ± 64,7		25,3 ± 26,0		33,9 ± 24,3		31,3 ± 16,4		10,5 ± 3,5		10		31,1 ± 34,7		
Intervalo entrada e amostra positiva	11,1 ± 16,6		13,9 ± 23,0		12,8 ± 11,9		17,1 ± 19,4		12,7 ± 23,1		10,5 ± 8,6		9,5 ± 7,03		7		3		11,7 ± 17,5		
Nº episódios com tratamento	198	35,9	33	33,3	8	22,2	6	28,6	6	33,3	2	18,2	5	62,5	1	50			259	34,6	
Fármaco mais utilizado	Fluconazol		Fluconazol		Fluconazol		Fluconazol		Fluconazol		Fluconazol		Fluconazol		Fluconazol		X		Fluconazol		
Episódios multifocais																					
2 Focos infecciosos	50		10		3		1												64		
3 Focos infecciosos	14		1				1												16		
4 Focos infecciosos	1																		1		

Tabela 3 – Fatores de risco identificados de acordo com os episódios analisados

	<i>C. albicans</i>		<i>C. glabrata</i>		<i>C. tropicalis</i>		<i>C. parapsilosis</i>		<i>C. krusei</i>		<i>C. famata</i>		<i>C. lusitaniae</i>		<i>C. kefyr</i>		<i>C. guilliermondii</i>		Total		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
	552	73,8	99	13,2	36	4,8	21	2,8	18	2,4	11	1,5	8	1,1	2	0,3	1	0,1	748	100	
Fatores de risco																					
Diabetes mellitus	214	38,8	51	51,5	15	41,7	12	57,1	6	33,3	9	81,8	3	37,5	0	0	0		310	41,4	
Neoplasia	145	26,3	24	24,2	10	27,8	8	38,1	6	33,3	3	27,3	1	12,5	1	50	0		198	26,5	
DRC	141	25,5	40	40,4	14	38,9	8	38,1	4	22,2	6	54,5	3	37,5	1	50	1	100	218	29,1	
VIH	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	0	
Próteses	43	7,8	13	13,1	5	13,9	2	9,5	1	5,6	1	9,1	2	25	0		0		67	9,0	
Transplante	1	0,2	1	1,0	0		0		0		1	9,1	0		0		0		3	0,4	
Sonda vesical	361	65,4	70	70,7	24	66,7	17	81,0	16	88,9	9	81,8	5	62,5	1	50	1	100	504	67,4	
SNG	221	40,0	48	48,5	14	38,9	12	57,1	12	66,7	6	54,5	3	37,5	1	50	1	100	318	42,5	
NP	50	9,1	12	12,1	1	2,8	6	28,6	1	5,6	0	0	0		0		0		70	9,4	
VM	153	27,7	27	27,3	7	19,4	8	38,1	3	16,7	2	18,2	0		1	50	0		201	26,9	
CVC	110	19,9	24	24,2	10	27,8	7	33,3	2	11,1	1	9,1	0		0		0		154	20,6	
Antibioterapia	513	92,9	92	92,9	34	94,4	19	90,5	18	100	11	100	8	100	2	100	1	100	698	93,3	
Diálise	24	4,3	5	5,1	0		0		0		0		0		0		0		29	3,9	

Tabela 4- Caracterização demográfica e clínica das amostras biológicas analisadas

	Urina		Respiratório		Exsudado uretral		Exsudado vaginal		Fezes		Hemocultura		Pus		Cultura cateter		Líquido ascítico		Líquido pleural		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
	437	51,6	311	36,7	5	0,6	3	0,4	1	0,1	32	3,78	22	2,6	18	2,1	14	1,7	4	0,5	
Faixa etária (anos)																					
<19	0		0		0		0		1	100	0		0		0		0		0		
19-40	3	0,7	6	1,9	0		0		0		0		0		0		0		0		
41-60	20	4,6	26	8,4	0		0		0		2	6,3	1	4,5	2	11,1	0		0		
61-70	40	9,2	41	13,2	2	40	0		0		8	25	6	27,3	7	38,9	2	14,3	2	50	
>70	374	85,6	238	76,5	3	60	3	100	0		22	68,8	15	68,2	9	50	12	85,7	2	50	
Valor médio ± desvio padrão	81,9 ± 11,2		78,2 ± 13,3		78,3 ± 10,6		86,4 ± 2,7		1		75,9 ± 9,2		75,2 ± 10,1		70,9 ± 9,0		77,4 ± 6,1		72,8 ± 6,0		
Sexo																					
Masculino	164	37,5	186	59,8	4	80	0		1	100	18	56,3	6	27,3	10	55,6	7	50	3	75	
Feminino	273	62,5	125	40,2	1	20	3	100	0		14	43,8	16	72,7	8	44,4	7	50	1	25	
Indicadores de internamento																					
Mortalidade a 30 dias	144	33	109	35	2	40	2	66,7	0		11	34,4	5	22,7	3	16,7	5	35,7	2	50	
Duração internamento	33,1 ± 36,8		28,4 ± 31,8		24,6 ± 13,2		19,3 ± 12		12		84,1 ± 86,7		49,8 ± 34,9		116,6 ± 95,1		41,2 ± 29,5		66,8 ± 37		
Intervalo entrada e amostra positiva	13,2 ± 19,2		9,6 ± 17,9		9,4 ± 11,4		9 ± 5,1		7		32,8 ± 38,2		14,6 ± 9,2		48,6 ± 44,6		13 ± 6		21,75 ± 16,1		
Nº tratamentos	175	40	79	25,4	2	40	2	66,7	1	100	27	84,4	18	81,8	17	94,4	11	78,6	3	75	
Fármaco mais utilizado	Fluconazol		Fluconazol		Fluconazol		Clotrimazol		Fluconazol		Fluconazol		Fluconazol		Fluconazol		Fluconazol		Fluconazol		

Tabela 5- Fatores de risco e espécies identificadas nas amostras biológicas analisadas

	Urina		Respiratório		Exsudado uretral		Exsudado vaginal		Fezes		Hemocultura		Pus		Cultura cateter		Líquido ascítico		Líquido pleural	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	437	51,6	311	36,7	5	0,6	3	0,4	1	0,1	32	3,78	22	2,6	18	2,1	14	1,7	4	0,5
Fatores de Risco																				
Diabetes mellitus	211	48,3	97	31,2	3	60	0		0		11	34,4	5	22,7	8	44,4	3	21,4	2	50
Neoplasia	109	24,9	81	26,0	1	20	1	33,3	0		16	50	9	40,9	12	66,7	6	42,9	3	75
DRC	153	35	64	20,6	2	40	2	66,7	0		9	28,1	5	22,7	3	16,7	2	14,3	1	25
VIH	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
Próteses	46	10,5	24	7,7	0		0		0		3	9,4	2	9,1	2	11,1	1	7,1	0	
Transplante	1	0,2	2	0,6	0		0		0		0		0		0		0		0	
Antibioterapia	409	93,6	289	92,9	5	100	3	100	1	100	32	100	22	100	18	100	14	100	4	100
Diálise	16	3,7	11	3,5	0		1	33,3	0		6	18,8	4	18,2	1	5,6	7	50	1	25
Sonda vesical	347	79,4	162	52,1	3	60	3	100	0		31	96,9	18	81,8	17	94,4	14	100	4	100
SNG	203	46,5	124	39,9	1	20	1	33,3	0		23	71,9	10	45,5	12	66,7	12	85,7	4	100
NP	36	8,2	27	8,7	0		1	33,3	0		21	65,6	10	45,5	15	83,3	10	71,4	4	100
VM	100	22,9	102	32,8	0		2	66,7	0		22	68,8	14	63,6	13	72,2	13	92,9	4	100
CVC	86	19,7	67	21,5	0		1	33,3	0		26	81,3	14	63,6	16	88,9	13	92,9	4	100
Espécie																				
<i>C. albicans</i>	290	66,4	270	86,8	4	80	3	100	1	100	21	65,6	18	81,8	12	66,7	11	78,6	3	75
<i>C. glabrata</i>	83	19	13	4,2	0		0		0		7	21,9	2	9,1	4	22,2	1	7,1	1	25
<i>C. tropicalis</i>	21	4,8	14	4,5	1	20	0		0		1	3,1	1	4,5	0		1	7,1	0	
<i>C. parapsilosis</i>	16	3,7	2	0,6	0		0		0		3	9,4	1	4,5	2	11,1	0		0	
<i>C. krusei</i>	11	2,5	6	1,9	0		0		0		0		0		0		1	7,1	0	
<i>C. famata</i>	8	1,8	3	1	0		0		0		0		0		0		0		0	
<i>C. lusitaniae</i>	7	1,6	1	0,3	0		0		0		0		0		0		0		0	
<i>C. kefyr</i>	1	0,2	1	0,3	0		0		0		0		0		0		0		0	
<i>C. guilliermondii</i>	0		1	0,3	0		0		0		0		0		0		0		0	

4. Discussão

4.1 Discussão dos resultados

O presente estudo relata uma incidência total de 12,7 casos em 1000 admissões hospitalares, nos 5 anos abrangentes, no CHUCB. Esta incidência inclui todos os episódios de *Candida* spp. em contexto de internamento. Trata-se da primeira investigação em Portugal a englobar e caracterizar todos os tipos de amostras biológicas em um só ensaio.

A grande maioria dos estudos em micologia médica incide unicamente nas formas invasivas de *Candida* spp. e a sua caracterização. Tendo como critério de inclusão somente candidemias, Costa-de-Oliveira et al. (2008) (2) publicaram o primeiro estudo prospetivo português onde reportam uma incidência de 2,7 casos em cada 1000 admissões hospitalares. Posteriormente, no primeiro estudo multicêntrico em Portugal Faria-Ramos et al. (2014) (6) inferiram uma incidência de 0,88/1000. Na Europa, Tortorano (2006) (30) reuniu múltiplos estudos e divulgou na sua revisão que a incidência varia entre 0,20 – 0,38/1000 nos diferentes países. Ao longo do intervalo temporal do presente ensaio constatou-se 32 amostras procedentes de hemocultura positiva para *Candida* spp., totalizando uma incidência de 0,54/1000 internamentos, permanecendo estes dados de acordo com os anteriores estudos divulgados.

A idade média (80 anos) obtida não está em concordância com literatura publicada, (13,16) e em analogia a estudos nacionais (2,6,24) a prevalência é muito aumentada nas faixas etárias mais avançadas, compreendendo as idades inferiores a 70 anos apenas 17,9% da amostra total. De notar que o estudo decorreu em uma região portuguesa, cuja proporção de pessoas acima dos 65anos é de 27,3%, (26) constando esta uma grande limitação ao estudo.

Como comprovado anteriormente, (15) a proporção de episódios de CI aumenta com a idade. Reconhecendo assim a importância de estudos direcionados a melhor delinear um perfil de apresentação clínica e multimorbilidades subjacentes, com vista à melhor suspeição e correta intervenção terapêutica (tabela 2-5).

À semelhança de estudos europeus (13) e norte-americanos (16) *C. albicans* (73,8%) foi a espécie predominantemente isolada. Corrobora-se ainda, uma tendência crescente de colonização e infeção devido a espécies de não *albicans* como vem sendo referido em estudos e revisões prévias. (7,17,23,29) Esta conclusão é sustentada por um estudo

desenvolvido em 2008/2009 no CHUCB intitulado por “Identificação Molecular de Candidoses invasivas no Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E” por Pereira A. (20) O ensaio avaliou 100 amostras ao longo de 10 meses. A espécie mais prevalente foi *C. albicans* com incidência em 87% dos episódios, (20) com diminuição para os 73,8% no estudo atual. Verificou-se um aumento percentual de *C. glabrata* de 5% para 13,2% e *C. tropicalis* de 2% para 4,8%.

De destacar neste ponto, os programas mundiais de vigilância antifúngica, o SENTRY e o ARTEMIS. As bases de dados destes programas foram concebidas em 1997 e desde então fornecem inúmeros resultados sobre a distribuição e resistência antifúngica de *Candida* spp. a nível mundial. (22,23) Segundo estes dois programas, atualmente, a nível europeu as espécies mais frequentemente encontradas são *C. albicans*, seguida de *C. glabrata* e *C. tropicalis*, (22,23) distribuição esta análoga à encontrada.

Alterações epidemiológicas da incidência de *Candida* revelam estar intimamente relacionados ao uso prévio de antifúngicos, profilaxia de infeções fúngicas e aumento da resistência à terapêutica por parte das espécies não-*albicans*. (23,27,28) O presente estudo não incide sobre esta temática, mas seria uma mais-valia nos estudos a advir.

A colonização de *Candida* spp. como fator de risco para CI é controverso, observa-se associação em alguns estudos, (4,12,14) mas não em outros. (5) Os dados apresentados não permitem inferir se existe significado clínico. No entanto coloca-se a questão se a colonização multifocal por *Candida* apresenta maior probabilidade de desenvolver CI comparativamente a pacientes não colonizados.

Pittet et al. (1994), (25) concebeu o índice de colonização por *Candida* e posteriormente surgiu o *Candida score* (CS) por Leon et al (2006). (14) Ambas as fórmulas têm sido empregues com sucesso na predição de candidemia em doentes internados (4,12) e na seleção dos doentes que beneficiam de terapêutica precoce. (4,13) Estes temas seriam uma mais-valia a serem considerados em futuros ensaios na população portuguesa.

Grande percentagem das colonizações por *Candida* está estritamente relacionada aos cuidados de saúde, representando mais de 80% da amostra na maioria dos estudos, (4,6,9,14) como apurado. Não sendo surpreendente que um grande número de isolados biológicos tenha tido origem em UCI e nos serviços de medicina interna. A grande maioria das admissões nestes serviços ostenta quadros clínicos reservados com frequente recorrência a procedimentos invasivos e esquemas de antibioterapia de largo espectro, ambos associados ao aumento da prevalência de *Candida*. (5,14,19)

Esta pressão excessiva de antibacterianos foi reconhecida na presente investigação. Advém que é necessário um especial cuidado à prescrição antibiótica com vista à evicção do uso desnecessário ou exagerado de antibióticos.

A constituição dos dispositivos médicos desempenha um papel central na sua colonização por microrganismos. (11) A evidência científica comprova que *C. albicans* é a espécie que apresenta maior capacidade de adesão, com aptidão para formar biofilmes na maioria das superfícies hospitalares. (11,27,28) Desde 1995, estudos citam a sonda-vesical como o dispositivo mais prevalente em infecções nosocomiais tanto fúngicas como bacterianas, (1,9) fato esse corroborado. Dispositivos como CVC, (5,15) NP, (15) e VM (8) são fatores de risco comprovados em CI, verificando-se a sua maior frequência em amostras invasivas.

O isolamento de *Candida* na urina foi o apurado mais frequentemente, com uma taxa de tratamento de 40%. Uma fração percentual deve-se à persistência de candidúria em doentes algaliados mesmo após substituição da mesma, fato atentado aquando da recolha de dados. A sonda-vesical, o uso de antibióticos e diabetes foram os 3 fatores de risco mais prevalentes nas amostras de urina, consentindo à literatura. (1) Destacar os 62,5% de candidurias em mulheres. Esta incidência aumentada nas mulheres também se encontra bem esclarecida. (11)

A significância clínica da deteção de *Candida* no trato respiratório consta como tema atual de investigação. (8,19) Huang et al. (2019), (8) publicaram uma meta-análise, concluindo que a colonização das vias aéreas por *Candida* associa-se ao aumento da duração da VM, maior mortalidade em UCI e a 28 dias em comparação com a ausência de colonização em doentes com pneumonia associada ao ventilador. No entanto, o que é aceite pela evidência científica é que a entidade pneumonia por *Candida* é extremamente rara e o seu diagnóstico padece de comprovação histológica. (19) Como tal, o isolamento de *Candida* em amostras respiratórias não deve levar à prescrição de terapêutica antifúngica, de frisar e alertar neste ponto a taxa de prescrição antifúngica observada no estudo.

Como expectado, (13) a duração média de internamento foi superior nas amostras invasivas em confrontação com as restantes, tal como o intervalo entre a admissão hospitalar e a primeira amostra positiva.

Referimos uma taxa de mortalidade a 30 dias de 34%. Nos episódios abrangendo hemoculturas positivas a mortalidade foi de 34,4%. A mortalidade relacionada a episódios de candidemia, segundo a literatura, pode variar de 25% (6,24) a 50% (13) consoante o desenho de estudo, retrospectivo versus. prospetivo respetivamente.

A mortalidade observada tanto a nível de amostras como por episódios deve ser interpretada de forma holística, tendo em conta o quadro clínico em que a maioria dos indivíduos se deparava, acrescentando as multimorbilidades (p.ex. diabetes; insuficiência cardíaca), tornando difícil a realização de comparações e/ou conclusões. Todavia, aludimos a importância de estudos que procurem a identificação de um perfil com alta taxa de mortalidade validando uma melhor abordagem preventiva e prescrição antifúngica.

Não se observa diferenças significativas no tipo de antifúngicos prescritos. As amostras invasivas exibiram maior taxa de tratamento. De salientar que o uso generalizado da profilaxia com fluconazol é um dos principais fatores responsáveis pelo aumento da incidência de espécies *não albicans*. (22,23) Todos os episódios identificados devem ter uma análise cuidada e a sua prescrição deve deter fundamentação associada.

O presente estudo permitiu a caracterização de todos os episódios de *Candida* que tiveram lugar no CHUCB entre 2015-2019 em contexto de internamento, delineando um perfil de indicadores clínicos e fatores de risco cientificamente comprovados de forma a caracterizar a espécie isolada e as amostras isoladas.

4.2 Limitações metodológicas

Apesar dos resultados deste trabalho estarem de acordo com a maioria da literatura sobre o tema, não sabemos se estes são representativos da população geral, devido à distribuição desigual de casos pelos diferentes grupos, grande variabilidade de multimorbilidades e extensa desigualdade das circunstâncias clínicas envolvidas. Limitação que não permite uma maior viabilidade e precisão de resultados.

Uma limitação inerente ao estudo é o fato de este ser retrospectivo, podendo ter ocorrido perdas de informação, erros na recolha de dados e falha no registo de informação essencial por parte do médico assistente.

Aquando da recolha constatou-se que alguns indivíduos provinham de outros hospitais ou de transferências internas, limitando os resultados obtidos dos indicadores de internamento.

Ainda sobre o ponto anterior, há a destacar que certos doentes que demonstraram colonização nas 1as 48h de contato com os cuidados de saúde possuíam episódios de internamento recentes (menos de 30 dias), esta seria uma variável a ter em conta em estudos futuros. A institucionalização também deveria ter sido considerada dada a população da região.

Trata-se de um estudo observacional transversal, que analisa a associação entre variáveis, mas não permite fazer qualquer inferência sobre causalidade entre as mesmas. Para o efeito, seria mais apropriado um estudo observacional de coorte prospetiva, com seguimento do grupo ao longo de um intervalo de tempo com observações e avaliações repetidas. Fica o estímulo para estudos posteriores. Em futuras investigações sobre o tema seria ainda uma mais-valia um estudo de amostras multicêntrica.

Para além destas limitações, surgiram algumas dificuldades ao longo de todo o processo de realização do estudo. A destacar a difícil recolha de dados em alguns processos, dado a informação ser escassa ou estar bastante dispersa na base de dados. Verificou-se ainda em diversos processos a carência de codificação, havendo necessidade de consultar diversos episódios de internamento ou consultas externas de forma a completar as variáveis em falta.

5. Conclusão

Da presente investigação conclui-se que entre 2015-2019 existiram 748 episódios de *Candida*, totalizando 847 amostras biológicas avaliadas no CHUCB a nível do internamento. Destes, 62 episódios corresponderam a formas invasivas (8,3% episódios). A idade média da população de estudo foi de 80 anos e a espécie mais prevalente a *C. albicans* seguida de *C. glabrata* e *C. tropicalis*. A amostra biológica mais isolada foi a urina seguida das amostras do trato respiratório.

Verificou-se um impacto de 12,7 casos em 1000 admissões hospitalares e uma taxa de mortalidade a 30 dias de 34%.

Os dispositivos médicos detiveram uma grande prevalência nos episódios observados, sendo a sonda-vesical o mais prevalente. A antibioticoterapia esteve presente em 93,3%, a sonda-vesical em 67,4%, sonda naso-gástrica 42,5% e diabetes mellitus em 41,4%.

O fluconazol foi o fármaco mais prescrito nos 34,6% dos episódios tratados.

Uma questão que permanece por esclarecer é se a colonização por *Candida* realmente contribui para um agravamento do quadro clínico, ou se *Candida* spp. é apenas um marcador da gravidade da doença.

A constante mudança nos padrões epidemiológicos é uma realidade, alterando-se de acordo com a localização e o período de estudo. Assim, a distribuição de espécies, a suscetibilidade a antifúngicos, os fatores de risco e a mortalidade devem ser analisados continuamente.

6. Bibliografia

1. Alfouzan WA, Dhar R. Candiduria: Evidence-based approach to management, are we there yet? *J Mycol Med.* 2017; 27(3):293-302. doi:10.1016/j.mycmed.2017.04.005.
2. Costa-de-Oliveira S, Pina-Vaz C, Mendonça D, Gonçalves Rodrigues A. A first Portuguese epidemiological survey of fungaemia in a university hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008; 27:365– 37. doi:10.1007/s10096-007-0448-4.
3. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis.* 2003; 3:685-702. doi:10.1016/s1473-3099(03)00801-6
4. Eggimann P, Pittet D. *Candida* colonization index and subsequent infection in critically ill surgical patients: 20 years later. *Intensive Care Med.* 2014; 40(10):1429-48. doi:10.1007/s00134-014-3355-z.
5. Falcone M, Tiseo G, Tascini C, Russo A, Sozio E, Raponi G, Rosin C, Pignatelli P, Carfagna P, Farcomeni A, Luzzati R, Violi F, Menichetti F, Venditti M. Assessment of risk factors for candidemia in non-neutropenic patients hospitalized in internal medicine wards: a multicenter study. *Eur J Intern Med.* 2017; 41:33–8. doi:10.1016/j.ejim.2017.03.005.
6. Faria-Ramos I, Neves-Maia J, Ricardo E, Santos-Antunes J, Silva AT, Costa-de-Oliveira S, Cantón E, Rodrigues AG, Pina-Vaz C. Species distribution and in vitro antifungal susceptibility profiles of yeast isolates from invasive infections during a Portuguese multicenter survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014; 33(12):2241-7. doi:10.1007/s10096-014-2194-8.
7. Guinea J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20:(Suppl 6):5-10; doi:10.1111/1469-0691.12539
8. Huang D, Qi M, Hu Y, Yu M, Liang Z. The impact of *Candida* spp airway colonization on clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control.* 2019; pii: S0196-6553(19)30956-3. doi: 10.1016/j.ajic.2019.11.002


9. Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin Infect Dis.* 1995; 20(6):1526-30. doi:10.1093/clinids/20.6.1526
10. Knoke M, Bernhardt H. The first description of an oesophageal candidosis by Bernhard von Langenbeck in 1839. *Mycoses.* 2006; 49(4):283-7. doi:10.1111/j.1439-0507.2006.01237.x
11. Kojic EM, Darouiche RO. *Candida* infections of medical devices. *Clin Microbiol Rev.* 2004; 17(2):255-67. doi:10.1128/cmr.17.2.255-267.2004
12. Lau AF, Kabir M, Chen SC, Playford EG, Marriott DJ, Jones M, Lipman J, McBryde E, Gottlieb T, Cheung W, Seppelt I, Iredell J, Sorrell TC. *Candida* colonization as a risk marker for invasive candidiasis in mixed medical-surgical intensive care units: development and evaluation of a simple, standard protocol. *J Clin Microbiol.* 2015; 53(4):1324-30. doi:10.1128/JCM.03239-14.
13. León C, Alvarez-Lerma F, Ruiz-Santana S, León MA, Nolla J, Jordá R, Saavedra P, Palomar M. Fungal colonization and/or infection in non-neutropenic critically ill patients: results of the EPCAN observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009; 28(3):233-42. doi:10.1007/s10096-008-0618-z.
14. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, Garnacho-Montero J, León MA. A bedside scoring system ("Candida Score") for early antifungal treatment in non neutropaenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med.* 2006; 34: 730-7. doi:10.1097/01.CCM.0000202208.37364.7D
15. Lerma A, Cantero E, Soriano M, Orden B, Muñoz E, Ramos-Martinez A. Clinical presentation of candidaemia in elderly patients: experience in a single institution. *Rev Esp Quimioter.* 2017 [cited 2020 April 20]; 30(3):207-212. Available from: <https://seq.es/seq/0214-3429/30/3/lerma31mar2017.pdf>
16. Magill SS, Swoboda SM, Johnson EA, Merz WG, Pelz RK, Lipsett PA, Hendrix CW. The association between anatomic site of *Candida* colonization, invasive candidiasis, and mortality in critically ill surgical patients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2006 Aug; 55(4):293-301. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2006.03.013

17. Miranda LN, van der Heijden IM, Costa SF, Sousa AP, Sienra RA, Gobara S, Santos CR, Lobo RD, Pessoa VP Jr, Levin AS. Candida colonisation as a source for candidaemia. *J Hosp Infect.* 2009 May; 72(1):9-16. doi:10.1016/j.jhin.2009.02.009.
18. Odds FC. Candida infections: an overview. *Crit Rev Microbiol.* 1987; 15(1):1-5. doi:10.3109/10408418709104444
19. Pendleton KM, Huffnagle GB, Dickson RP. The significance of Candida in the human respiratory tract: our evolving understanding. *Pathog Dis.* 2017 Apr ; 75(3). doi:10.1093/femspd/ftx029
20. Pereira A. Identificação Molecular de Candidoses invasivas no Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E [Tese de mestrado] Lisboa, Universidade Nova de Lisboa; 2010 [citado a 15/04/2020] Disponível em: <https://run.unl.pt/handle/10362/5355>
21. Petri MG, König J, Moecke HP, Gramm HJ, Barkow H, Kujath P, Denhart R, Schäfer H, Meyer N, Kalmar P, Thülig P, Müller J, Lode H. Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy, Divisions of Mycology and Pneumonia Research. *Intensive Care Med.* 1997 Mar; 23(3):317-25. doi:10.1007/s001340050334
22. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Ellis D, Tullio V, Rodloff A, Fu W, Ling TA. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-year analysis of susceptibilities of Candida Species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. *J Clin Microbiol.* 2010 Apr; 48(4):1366-77. doi:10.1128/JCM.02117-09.
23. Pfaller MA, Diekema DJ, Turnidge JD, Castanheira M, Jones RN. Twenty Years of the SENTRY Antifungal Surveillance Program: Results for Candida Species From 1997-2016. *Open Forum Infect Dis.* 2019 Mar 15; 6(Suppl 1):S79-S94. doi:10.1093/ofid/ofy358.
24. Pinto-Magalhães S, Martins A, Lacerda S, Filipe R, Prista-Leão B, Pinheiro D, Silva-Pinto A, Santos L. Candidemia in a Portuguese tertiary care hospital: Analysis of a 2-year period. *J Mycol Med.* 2019 Dec; 29(4):320-324. doi:10.1016/j.mycmed.2019.08.002.

25. Pittet D, Eggimann P. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients: 20 years later. *Intensive Care Med.* 2014 Oct; 40(10):1429-48. doi:10.1007/s00134-014-3355-z.
26. População residente: total e por grandes grupos etários (%) - Portugal. (PORDATA) [Internet] 2018. [atualizado a 14/06/2019; consultado a 15/04/2020] Disponível em:
[https://www.pordata.pt/Municipios/Popula%C3%A7%C3%A3o+residente+total+e+por+grandes+grupos+et%C3%A1rios+\(percentagem\)-726](https://www.pordata.pt/Municipios/Popula%C3%A7%C3%A3o+residente+total+e+por+grandes+grupos+et%C3%A1rios+(percentagem)-726)
27. Pristov KE, Ghannoum MA. Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide. *Clin Microbiol Infect.* 2019 Jul; 25(7):792-798. doi:10.1016/j.cmi.2019.03.028.
28. Romo JA, Kumamoto CA. On Commensalism of *Candida*. *J Fungi (Basel).* 2020 Jan 17; 6(1). pii: E16. doi:10.3390/jof6010016.
29. Sabino R, Veríssimo C, Brandão J, Alves C, Parada H, Rosado L, Paixão E, Videira Z, Tendeiro T, Sampaio P, Pais C. Epidemiology of candidemia in oncology patients: a 6-year survey in a Portuguese central hospital. *Med Mycol.* 2010 Mar; 48(2):346-54. doi: 10.1080/13693780903161216.
30. Tortorano AM, Kibbler C, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Grillot R. *Candidaemia* in Europe: epidemiology and resistance. *Int J Antimicrob Agents.* 2006 May; 27(5):359-66. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2006.01.002

7. Anexos


Anexo 1 – Autorização para o estudo, pela Comissão de Ética para a saúde do CHUCB

IMPRESSO	
Parecer da Comissão de Ética para a Saúde	
	Centro Hospitalar Cova da Beira, EPE
Código: CHCB-IMP-COMET.01	
Edição: 5	
Revisão: 0	

Parecer nº: 45/2019	Data: 2019-10-31
Assunto: Estudo nº 61/2019 - "Colonizações e Infeções por <i>Candida</i> spp. Em situações multifactoriais, um estudo retrospectivo a 5 anos no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira"	

Membros da CES do CHUCB:	Exma. Senhora Investigadora Rafaela Pulquério Simões Santos
Prof. Doutor Manuel Passos Morgado (Presidente, Farmacêutico)	A Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, em reunião realizada em 2019-10-30 deliberou emitir parecer relativamente à realização do Estudo nº 61/2019 - "Colonizações e Infeções por <i>Candida</i> spp. Em situações multifactoriais, um estudo retrospectivo a 5 anos no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira"
Dra. Ana Paula Torgal Carreira (Vice-Presidente, Assistente Social)	Membros da CES do CHUCB presentes: Prof. Doutor Manuel Passos Morgado Dra. Ana Paula Torgal Carreira Enf. Maria Gabriela Ramalhinho Dra. Maria Teresa Bordalo Santos Dr. Luís Manuel Ribeiro Dr. António Luciano Costa
Dr. Luís Manuel Ribeiro (Médico)	Parecer: Apreciado o projeto do estudo, foi decidido por unanimidade dos votantes emitir parecer favorável à sua realização. Este parecer não dispensa eventuais requisitos ou procedimentos por parte do Responsável pelo Acesso à Informação (RAI) ou do Encarregado de Proteção de Dados (EPD) desta instituição, no âmbito do previsto no Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados (RGPD) ou noutra legislação aplicável quanto a acesso, tratamento e proteção de dados.
Enf. Maria Gabriela Ramalhinho (Enfermeira)	A realização do estudo carece da necessária autorização por parte do Ex.mo Conselho de Administração do CHUCB e no seu decurso pode ser sujeito a auditorias.
Dra. Maria Teresa Bordalo Santos (Psicóloga)	
Dr. Luís Manuel Carneiro (Advogado)	
Dr. António Luciano Costa (Téclogo)	

O Presidente da CES do CHUCB



(Prof. Doutor Manuel Passos Morgado)



Anexo 2 - Declaração de responsabilidade e confidencialidade

	Centro Hospitalar Cova da Beira, EPE	IMPRESSO		
		Declaração de Responsabilidade e Confidencialidade	Código: CHCUB/IMP_CONFEST_32	Edição: 0
				Revisão: 0

Rafaela Pulquério Simões Santos, investigadora do Mestrado integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde – Universidade da Beira Interior declara:

- Respeitar o direito de privacidade no que concerne a dados e factos cujo conhecimento lhe advenham da realização do estudo "Colonizações e Infeções por *Candida* spp. em situações multifatoriais, um estudo retrospectivo a 5 anos no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira" desenvolvido no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, EPE;
- Guardar sigilo de todas as informações e documentos a que tenha acesso, bem como não fazer uso dos mesmos, nem os revelar a terceiros. **Os dados serão unicamente utilizados para fins de investigação e de forma anónima;**
- Eliminar o registo/ base de dados construída para o estudo logo que possível;
- Colaborar em auditorias que venham a ser realizadas ao estudo, no âmbito do cumprimento dos procedimentos internos do CHUCB;
- Não oferecer qualquer incentivo aos sujeitos investigados de forma a garantir a integridade da investigação;
- Garantir a confiabilidade, validade e resultados estatísticos da investigação.

Confirma ter conhecimento que:

- O Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira é o responsável pela guarda de todos os dados, documentos, informação ou substâncias, que sejam fornecidos ao investigador para utilização no estudo;
- O investigador terá direitos de publicação dos resultados do estudo;
- O investigador terá de fazer entrega ao Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira de um exemplar do trabalho final.

Covilhã, 17 de Outubro de 2019

O investigador:

O orientador do estudo

(caso se aplique)



