



PROTOCOLO CLÍNICO

Tratamento de Candidemia

JUNHO | 2016

GOVERNADOR DO ESTADO

RUI COSTA

SECRETÁRIO DA ADMINISTRAÇÃO

EDELVINO DA SILVA GÓES FILHO

REALIZAÇÃO

COORDENADOR GERAL

CRISTINA TEIXEIRA SILVA OLINDA CARDOSO

COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROJETOS DE SAÚDE

REYNALDO ROCHA NASCIMENTO JUNIOR

COORDENAÇÃO MÉDICA

LIVIA NERY FRANCO GUERREIRO COSTA

CECÍLIA OLIVEIRA PIMENTEL

ROGERIO FERREIRA DA SILVA

COORDENAÇÃO DE PRODUTOS

NADJA NARA REHEM DE SOUZA

CONSULTOR TÉCNICO

ANTONIO CARLOS DE ALBUQUERQUE BANDEIRA



BAHIA, SECRETARIA DA ADMINISTRAÇÃO.

PROTOCOLO CLÍNICO PARA TRATAMENTO DE CANDIDEMIA.
1ª ED. JUNHO | 2016.

SALVADOR: SAEB/CGPS, 2016.

17P.

1. PROTOCOLO CLÍNICO PARA TRATAMENTO DE CANDIDEMIA.

ÍNDICE

1. Introdução	6
2. Classes de Agentes Antifúngicos.....	6
Azoles	6
Equinocandinas	7
Polienos	7
3. Abordagem da Terapia Antifúngica	7
4. Fluxograma do tratamento de infecções fúngicas invasivas	8
5. Recomendações.....	9
6. Referencias Bibliográficas	11
7. Anexo	17
Anexo I - Fluxograma I.....	17

1. Introdução

Candidemia é a infecção da corrente sanguínea causada por leveduras do gênero *Cândida*, que pode ter origem em uma variedade de órgãos, sendo a translocação do tubo digestivo a mais importante, seguida do trato urinário e respiratório, ou podendo originar-se de disseminação a partir de um cateter intravenoso colonizado. As espécies mais comumente isoladas em amostras de sangue venoso de pacientes hospitalizados são *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* e *C. krusei*.

2. Classes de Agentes Antifúngicos:

As classes de antifúngicos para o tratamento da candidíase invasiva ou candidemia incluem os Azoles, as Equinocandinas e os Polienos:

Azoles

Os Azólicos são drogas fungistáticas e agem através da inibição da enzima lanosterol 14-alfa-demetilase, dependente do sistema citocromo P450. Esta enzima é necessária para a conversão do lanosterol em ergosterol, um componente vital da membrana celular dos fungos.

O Fluconazol é o principal agente dessa classe no tratamento da candidemia e de outras infecções invasivas, outros Azoles disponíveis incluem: Voriconazol, Posaconazol, e Itraconazol.

Os Azoles interagem com várias enzimas do citocromo P450 hepáticas, levando a diversos efeitos colaterais, tais como aumento nas taxas de enzimas hepáticas até hepatites tóxicas fulminantes. Assim, agentes antifúngicos alternativos, tais como as Equinocandinas, são preferíveis naqueles pacientes que utilizam outros agentes metabolizados por via sistema P450, com distúrbios hepáticos prévios ou que demonstrem dano hepático no curso da internação.

Equinocandinas

As Equinocandinas são agentes fungicidas, inibidores não competitivos da síntese de 1,3-beta-D-glucan (componente integrante da parede celular fúngica), tendo excelente atividade contra a quase totalidade das espécies de *Cândida*. Possuem perfis de toxicidade favoráveis e são aprovadas para o tratamento de candidemia e outras formas de doença invasiva.

As Equinocandinas são preferidas sobre os Azoles para o tratamento inicial da candidemia se *C. glabrata* ou *C. krusei* forem identificadas ou suspeitas, bem como para paciente previamente tratado com um agente azólico. Também são preferíveis se o paciente apresentar alterações hepáticas ou estiver em uso concomitante de medicamentos metabolizados pelo sistema P450. As Equinocandinas incluem Micafungina, Caspofungina e Anidulafungina.

Polienos

Os polienos exercem atividade fungicida, principalmente em fungos que estão na fase estacionária do crescimento, pois se unem por interações hidrofóbicas ao ergosterol, o esterol predominante encontrado na membrana citoplasmática dos fungos.

A Anfotericina B é um agente antifúngico de tipo polieno que inibe a síntese da parede celular fúngica devido à sua capacidade de se ligar aos esteróis, principalmente o ergosterol, e que leva à formação de poros na parede celular e perda dos componentes celulares. Está associada com nefrotoxicidade significativa, sendo raramente utilizada.

3. Abordagem da Terapia Antifúngica:

Atualmente os agentes antifúngicos mais utilizados para o tratamento de candidemia são o Fluconazol e as Equinocandinas. Formulações de Anfotericina B são administradas menos frequentemente devido ao risco de toxicidade.

Ao escolher um agente antifúngico em pacientes com suspeita de candidemia, os seguintes fatores devem ser considerados:

1. História de exposição recente a um agente azólico;
2. Prevalência de diferentes espécies de *Cândida* e susceptibilidade antifúngica dos isolados na unidade médica;
3. Gravidade da doença;
4. Presença de comorbidades relevantes que aumentam o risco de espécies de *Cândida* resistente ao Fluconazol (neutropenia, neoplasias malignas, uso profilático azólicos);
5. Evidência de envolvimento do sistema nervoso central, válvulas cardíacas, olhos, e / ou órgãos viscerais;
6. História de intolerância a um agente antifúngico.

É particularmente importante a estimativa do risco de *Cândidas* resistentes ao Fluconazol, tais como *C. glabrata* e *C. krusei*.

4. Fluxograma do tratamento de infecções fúngicas invasivas:

O Planserv autorizará tratamento para infecção fúngica, conforme Anexo I.

Em pacientes não neutropênicos com candidemia, clinicamente estáveis, sem exposição à terapia azole recente e que estão em unidades hospitalares em que *C. glabrata* ou *C. krusei* são raramente isolados (<15% de todas as espécies), deve-se iniciar o tratamento com Fluconazol e, em caso de falha terapêutica, utilizar uma Equinocandina (*Mica* ou *Anidulafungina*).

Em pacientes não neutropênicos com infecções moderadas ou graves e/ou que estão em maior risco de infecção por *C. glabrata* ou *C. krusei*, é indicado o uso de uma Equinocandina (*Micafungina* ou *Anidulafungina*).

A maioria dos pacientes neutropênicos com candidemia deve ser tratada com um Equinocandina. O Fluconazol deve ser utilizado para os pacientes estáveis, sem a

suspeita de infecção por *C. glabrata* e *C. krusei*, podendo ser recomendado nos casos graves em que for identificado *Cândida* sensível a este antifúngico.

Deve-se utilizar Anfotericina (Lipossomal ou Lipídica) nos pacientes neutropênicos graves tratados com Equinocandina que apresentaram falha terapêutica.

Os medicamentos Fluconazol e as Equinocandinas (Micafungina ou Anidulafungina), não necessitam autorização prévia.

A Anfotericina B, lipossomal ou lipídica, em quaisquer situações, necessita de autorização prévia para pacientes internados.

A Caspofungina e o Voriconazol não estão contemplados neste protocolo, uma vez que não há evidências que estes medicamentos apresentem eficácia superior às opções terapêuticas oferecidas. Face ao exposto, esses medicamentos não serão autorizados para casos de candidemia invasiva, permanecendo em nossa tabela para tratamentos eventuais de outras infecções fúngicas sob a necessidade de autorização prévia.

Nas indicações especificadas neste protocolo, a solicitação da autorização prévia dos medicamentos não deve retardar o início da terapia.

Conforme Orientação de Serviço CAS/SAEB nº 03/2016 de 07/06/2016, os medicamentos antifúngicos necessitarão de autorização prévia a partir de 01 de julho de 2016.

Ressalta-se que pacientes em uso destes medicamentos, já em tratamento no ato da publicação do documento, terão seu tratamento assegurado.

5. Recomendações:

No paciente com candidemia, o tratamento deve ser mantido por 14 dias após as hemoculturas apresentarem-se negativas. Além disso, todos os pacientes devem ter resolução de sintomas atribuíveis à candidemia e resolução da neutropenia antes da terapia antifúngica ser suspensa. Os pacientes com candidemia e focos metastáticos

de infecção (por exemplo, olho, osso, coração, fígado, baço) exigem uma maior duração da terapia.

Cateteres venosos centrais devem ser removidos de pacientes com candidemia, quando viável. No entanto, a remoção do cateter é controversa em pacientes com neutropenia, em que o trato gastrointestinal possa ser a fonte da candidemia.

A terapia antifúngica profilática com Equinocandina ou Fluconazol em pacientes em unidades de terapia intensiva encontra-se respaldada para pacientes de alto risco em UTI nos quais a incidência de doença invasiva é $> 5\%$.

6. Referencias Bibliográficas:

- Fridkin SK. The changing face of fungal infections in health care settings. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1455.
- Zonios DI, Bennett JE. Update on azole antifungals. *Semin Respir Crit Care Med* 2008; 29:198.
- 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; 331:1325.
- Phillips P, Shafran S, Garber G, et al. Multicenter randomized trial of Fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Canadian Candidemia Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16:337.
- Anaissie EJ, Darouiche RO, Abi-Said D, et al. Management of invasive Cândidal infections: results of a prospective, randomized, multicenter study of Fluconazole versus amphotericin B and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1996; 23:964.
- Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, et al. 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; 36:1221.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48:503.
- Cuenca-Estrella M, Rodriguez D, Almirante B, et al. In vitro susceptibilities of bloodstream isolates of Cândida species to six antifungal agents: results from a population-based active surveillance programme, Barcelona, Spain, 2002-2003. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:194.
- Pfaller MA, Diekema DJ, Messer SA, et al. Activities of Fluconazole and voriconazole against 1,586 recent clinical isolates of Cândida species determined by Broth microdilution, disk diffusion, and Etest methods: report from the ARTEMIS Global Antifungal Susceptibility Program, 2001. *J Clin Microbiol* 2003; 41:1440.
- Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet* 2003; 362:1142.
- Bennett JE. Echinocandins for candidemia in adults without neutropenia. *N Engl J Med* 2006; 355:1154.
- Staab JF, Neofytos D, Rhee P, et al. Target enzyme mutations confer differential echinocandin susceptibilities in Cândida kefir. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:5421.
- Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance study, 1997 to 2005: an 8.5-year analysis of susceptibilities of Cândida species and other yeast species to Fluconazole and voriconazole determined by CLSI standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol* 2007; 45:1735.
- White TC, Marr KA, Bowden RA. Clinical, cellular, and molecular factors that contribute to

antifungal drug resistance. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11:382.

Marr KA, White TC, van Burik JA, Bowden RA. Development of Fluconazole resistance in *Cândida albicans* causing disseminated infection in a patient undergoing marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1997; 25:908.

Oxman DA, Chow JK, Frendl G, et al. *Cândidaemia* associated with decreased in vitro Fluconazole susceptibility: is *Cândida* speciation predictive of the susceptibility pattern? *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:1460.

Hernandez S, López-Ribot JL, Najvar LK, et al. Caspofungin resistance in *Cândida albicans*: correlating clinical outcome with laboratory susceptibility testing of three isogenic isolates serially obtained from a patient with progressive *Cândida* esophagitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:1382.

Kofteridis DP, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Caspofungin-non-susceptible *Cândida* isolates in cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:293.

Orozco AS, Higginbotham LM, Hitchcock CA, et al. Mechanism of Fluconazole resistance in *Cândida krusei*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:2645.

Fukuoka T, Johnston DA, Winslow CA, et al. Genetic basis for differential activities of Fluconazole and voriconazole against *Cândida krusei*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1213.

Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, et al. *Cândida krusei*, a multidrug-resistant opportunistic fungal pathogen: geographic and temporal trends from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005. *J Clin Microbiol* 2008; 46:515.

Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, et al. Selection of a surrogate agent (Fluconazole or voriconazole) for initial susceptibility testing of posaconazole against *Cândida* spp.: results from a global antifungal surveillance program. *J Clin Microbiol* 2008; 46:551.

Hakki M, Staab JF, Marr KA. Emergence of a *Cândida krusei* isolate with reduced susceptibility to caspofungin during therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:2522.

Pelletier R, Alarie I, Lagacé R, Walsh TJ. Emergence of disseminated candidiasis caused by *Cândida krusei* during treatment with caspofungin: case report and review of literature. *Med Mycol* 2005; 43:559.

Kahn JN, Garcia-Effron G, Hsu MJ, et al. Acquired echinocandin resistance in a *Cândida krusei* isolate due to modification of glucan synthase. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:1876.

Spellberg BJ, Filler SG, Edwards JE Jr. Current treatment strategies for disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis* 2006; 42:244.

Panackal AA, Gribskov JL, Staab JF, et al. Clinical significance of azole antifungal drug cross-resistance in *Cândida glabrata*. *J Clin Microbiol* 2006; 44:1740.

Pfaller MA, Castanheira M, Lockhart SR, et al. Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among Fluconazole-resistant bloodstream isolates of *Cândida glabrata*. *J Clin Microbiol* 2012; 50:1199.

Krogh-Madsen M, Arendrup MC, Heslet L, Knudsen JD. Amphotericin B and caspofungin

resistance in *Cândida glabrata* isolates recovered from a critically ill patient. *Clin Infect Dis* 2006; 42:938.

Dodgson KJ, Dodgson AR, Pujol C, et al. Caspofungin resistant *C. glabrata*. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11 (Suppl 2):364.

Thompson GR 3rd, Wiederhold NP, Vallor AC, et al. Development of caspofungin resistance following prolonged therapy for invasive candidiasis secondary to *Cândida glabrata* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:3783.

Costa-de-Oliveira S, Marcos Miranda I, Silva RM, et al. FKS2 mutations associated with decreased echinocandin susceptibility of *Cândida glabrata* following anidulafungin therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:1312.

Pfeiffer CD, Garcia-Effron G, Zaas AK, et al. Breakthrough invasive candidiasis in patients on micafungin. *J Clin Microbiol* 2010; 48:2373.

Tsai HF, Krol AA, Sarti KE, Bennett JE. *Cândida glabrata* PDR1, a transcriptional regulator of a pleiotropic drug resistance network, mediates azole resistance in clinical isolates and petite mutants. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:1384.

Pham CD, Iqbal N, Bolden CB, et al. Role of FKS Mutations in *Cândida glabrata*: MIC values, echinocandin resistance, and multidrug resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:4690.

Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, et al. Increasing echinocandin resistance in *Cândida glabrata*: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis* 2013; 56:1724.

Cantón E, Pemán J, Gobernado M, et al. Patterns of amphotericin B killing kinetics against seven *Cândida* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:2477.

Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, et al. Geographic and temporal trends in isolation and antifungal susceptibility of *Cândida parapsilosis*: a global assessment from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005. *J Clin Microbiol* 2008; 46:842.

Colombo AL, Ngai AL, Bourque M, et al. Caspofungin use in patients with invasive candidiasis caused by common non-*albicans* *Cândida* species: review of the caspofungin database. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:1864.

Fernández-Ruiz M, Aguado JM, Almirante B, et al. Initial use of echinocandins does not negatively influence outcome in *Cândida parapsilosis* bloodstream infection: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis* 2014; 58:1413.

Reboli AC. Editorial commentary: Is the debate about treatment of *Cândida parapsilosis* complex infections with echinocandins much ado about nothing? *Clin Infect Dis* 2014; 58:1422.

Pasquale T, Tomada JR, Ghannoun M, et al. Emergence of *Cândida tropicalis* resistant to caspofungin. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:219.

Garcia-Effron G, Kontoyiannis DP, Lewis RE, Perlin DS. Caspofungin-resistant *Cândida tropicalis* strains causing breakthrough fungemia in patients at high risk for hematologic malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:4181.

Hawkins JL, Baddour LM. *Cândida lusitaniae* infections in the era of Fluconazole availability. *Clin Infect Dis* 2003; 36:e14.

Girmenia C, Pizzarelli G, Cristini F, et al. *Cândida guilliermondii* fungemia in patients with hematologic malignancies. *J Clin Microbiol* 2006; 44:2458.

Pfaller MA, Diekema DJ, Mendez M, et al. *Cândida guilliermondii*, an opportunistic fungal pathogen with decreased susceptibility to Fluconazole: geographic and temporal trends from the ARTEMIS DISK antifungal surveillance program. *J Clin Microbiol* 2006; 44:3551.

Ells R, Kock JL, Pohl CH. *Cândida albicans* or *Cândida dubliniensis*? *Mycoses* 2011; 54:1.

Gafter-Gvili A, Vidal L, Goldberg E, et al. Treatment of invasive *Cândida* infections: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2008; 83:1011.

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; 15:414.

Nguyen MH, Peacock JE Jr, Tanner DC, et al. Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch Intern Med* 1995; 155:2429.

Nucci M, Colombo AL, Silveira F, et al. Risk factors for death in patients with candidemia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19:846.

Abele-Horn M, Kopp A, Sternberg U, et al. A randomized study comparing Fluconazole with amphotericin B/5-flucytosine for the treatment of systemic *Cândida* infections in intensive care patients. *Infection* 1996; 24:426.

Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347:2020.

Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for *Cândida*emia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007; 369:1519.

Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al. Anidulafungin versus Fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356:2472.

Shorr AF, Wu C, Kothari S. Outcomes with micafungin in patients with *Cândida*emia or invasive candidiasis due to *Cândida glabrata* and *Cândida krusei*. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:375.

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; 45:883.

Betts R, Glasmacher A, Maertens J, et al. Efficacy of caspofungin against invasive *Cândida* or invasive *Aspergillus* infections in neutropenic patients. *Cancer* 2006; 106:466.

Anaissie EJ, Vartivarian SE, Abi-Said D, et al. Fluconazole versus amphotericin B in the treatment of hematogenous candidiasis: a matched cohort study. *Am J Med* 1996; 101:170.

Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by Fluconazole for *Cândida*emia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2005; 366:1435.

Betts RF, Nucci M, Talwar D, et al. 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; 48:1676.

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; 54:1110.

Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1.

Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. Intravascular catheter exchange and duration of candidemia. NIAID Mycoses Study Group and the Candidemia Study Group. *Clin Infect Dis* 1995; 21:994.

Asmundsdóttir LR, Erlendsdóttir H, Gottfredsson M. Improving survival of patients with Cândidaemia: analysis of prognostic factors from a long-term, nationwide study in Iceland. *Scand J Infect Dis* 2005; 37:111.

Labelle AJ, Micek ST, Roubinian N, Kollef MH. Treatment-related risk factors for hospital mortality in Cândida bloodstream infections. *Crit Care Med* 2008; 36:2967.

Stamos JK, Rowley AH. Candidemia in a pediatric population. *Clin Infect Dis* 1995; 20:571.

Nucci M, Anaissie E. Should vascular catheters be removed from all patients with candidemia? An evidence-based review. *Clin Infect Dis* 2002; 34:591.

Nucci M, Anaissie E, Betts RF, et al. Early removal of central venous catheter in patients with candidemia does not improve outcome: analysis of 842 patients from 2 randomized clinical trials. *Clin Infect Dis* 2010; 51:295.

Anaissie EJ, Rex JH, Uzun O, Vartivarian S. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. *Am J Med* 1998; 104:238.

Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin Infect Dis* 2001; 33:1959.

Raad I, Hanna H, Boktour M, et al. Management of central venous catheters in patients with cancer and candidemia. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1119.

Brass EP, Edwards JE. Should the guidelines for management of central venous catheters in patients with candidemia be changed now? *Clin Infect Dis* 2010; 51:304.

Clancy CJ, Nguyen MH. The end of an era in defining the optimal treatment of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2012; 54:1123.

Walsh TJ, Rex JH. All catheter-related candidemia is not the same: assessment of the balance between the risks and benefits of removal of vascular catheters. *Clin Infect Dis* 2002; 34:600.

Schuster MG, Edwards JE Jr, Sobel JD, et al. Empirical Fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149:83.

Garbino J, Lew DP, Romand JA, et al. Prevention of severe Cândida infections in nonneutropenic, high-risk, critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-

controlled trial in patients treated by selective digestive decontamination. *Intensive Care Med* 2002; 28:1708.

Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, et al. Double-blind placebo-controlled trial of Fluconazole to prevent *Cândida* infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 2001; 233:542.

Eggimann P, Francioli P, Bille J, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999; 27:1066.

Cruciani M, de Lalla F, Mengoli C. Prophylaxis of *Cândida* infections in adult trauma and surgical intensive care patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2005; 31:1479.

Shorr AF, Chung K, Jackson WL, et al. Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2005; 33:1928.

Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill and surgical patients: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:628.

Vardakas KZ, Samonis G, Michalopoulos A, et al. Antifungal prophylaxis with Azoles in high-risk, surgical intensive care unit patients: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Crit Care Med* 2006; 34:1216.

Senn L, Eggimann P, Ksontini R, et al. Caspofungin for prevention of intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Intensive Care Med* 2009; 35:903.

Ostrosky-Zeichner L, Shoham S, Vazquez J, et al. MSG-01: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of caspofungin prophylaxis followed by preemptive therapy for invasive candidiasis in high-risk adults in the critical care setting. *Clin Infect Dis* 2014; 58:1219.

Garey KW, Rege M, Pai MP, et al. Time to initiation of Fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006; 43:25.

Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of *Cândida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3640.

Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Effects of nosocomial candidemia on outcomes of critically ill patients. *Am J Med* 2002; 113:480.

Kollef M, Micek S, Hampton N, et al. Septic shock attributed to *Cândida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis* 2012; 54:1739.

Pappas PG, Rex JH, Lee J, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003; 37:634.

Colombo A, Guimaraes T, Camargo LFA et cols. Brazilian Guidelines for the management of candidiasis: a joint meeting report of three medical societies – Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia, Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. *Braz J Infect Dis. braz j infect dis.* 2013;17(3):283–312.

7. Anexo I - Fluxograma

