Tatiana Aporta Marins

**AVALIAÇÃO DO CONSUMO DE ANTIFÚNGICOS E DAS
CANDIDEMIAS EM PACIENTES INTERNADOS EM UM
HOSPITAL PRIVADO TERCIÁRIO**

Dissertação apresentada à Sociedade
Beneficente Israelita Brasileira Albert
Einstein para obtenção do título de Mestre
em Ciências da Saúde.

São Paulo

2017

Tatiana Aporta Marins

**AVALIAÇÃO DO CONSUMO DE ANTIFÚNGICOS E DAS
CANDIDEMIAS EM PACIENTES INTERNADOS EM UM
HOSPITAL PRIVADO TERCIÁRIO**

Dissertação apresentada à Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Dr. Marcelino de Souza Durão Junior

Coorientador: Dr. Alexandre Rodrigues Marra

São Paulo

2017

M337a

Marins, Tatiana Aporta

Avaliação do consumo de antifúngicos e das candidemias em pacientes internados em um hospital privado terciário /

Tatiana Aporta Marins. -- São Paulo, 2017.

xii, 86 f., il.

Dissertação (Mestrado) – Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Título em inglês: *Evaluation of antifungal utilization and candidemia analysis in a private tertiary care hospital.*

1. Antifúngicos/administração e dosagem. 2. Dose diária Definida. 3. Dias de terapia. 4. Candidemia/tratamento farmacológico. 5. Uso de drogas. 6. Esquema de medicação.

NLM – QV 252

Elaborada pelo Sistema Einstein Integrado de Bibliotecas

SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA ALBERT EINSTEIN

Coordenador do Curso de Pós-Graduação: Prof. Dr. Luiz Vicente Rizzo

Tatiana Aporta Marins

**AVALIAÇÃO DO CONSUMO DE ANTIFÚNGICOS E DAS
CANDIDEMIAS EM PACIENTES INTERNADOS EM UM HOSPITAL
PRIVADO TERCIÁRIO**

Presidente da banca: Prof. Dr. Marcelino de Souza Durão Junior

BANCA EXAMINADORA

Membros titulares:

Prof. Dr. Hélio Arthur Bacha

Prof. Dr. Jacyr Pasternak

Prof. Dr. Oscar Pavão Fernando dos Santos

Membros suplentes:

Prof. Dr. Mario Ferretti Filho

Prof. Dr. David Salomão Lewi

Aprovada em: 04/12/2017.

Dedicatória

Aos meus pais, João e Sandra, pelo incentivo incondicional dado durante toda a minha vida e por sempre me fazerem acreditar na minha capacidade infinita e a não desistir dos meus sonhos.

Ao meu marido, André, pela grande compreensão, paciência, dedicação e carinho de sempre.

À minha irmã, Tássia, pelas palavras de apoio durante esta trajetória.

Agradecimento

Minha eterna gratidão a Deus, pela luz e sabedoria na condução da minha jornada.

Ao Dr. Marcelino e ao Dr. Alexandre, pelo grande privilégio em ter sido aceita como orientanda. Muito obrigada pela orientação na realização desta dissertação, pela disponibilidade e por me fazerem acreditar no sucesso deste trabalho.

Ao Coordenador da Farmácia Clínica, Fábio Ferracini, pela oportunidade e confiança em meu profissionalismo, permitindo conciliar as disciplinas com minha rotina de trabalho.

À Dra. Marinês D. V. Martino do setor de microbiologia do Hospital Israelita Albert Einstein, pelo empenho em me ajudar na coleta dos dados relacionados ao perfil microbiológico.

À equipe de estatística do Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa, Ana Carolina, Elivane e Sandra, por compartilhar conhecimentos nessa área, pelo apoio na estruturação e tratamento estatístico dos resultados.

Ao Dr. Michael B. Edmond pela dedicação e contribuição na publicação.

À Talita Belucci, à Paula Yokota e à Silvana Almeida por compartilharem suas experiências e me auxiliarem em momentos importantes nesta minha jornada como mestranda.

A todos os docentes deste programa de pós-graduação que contribuíram com seus ensinamentos que foram fundamentais para minha formação.

A todos os amigos deste programa de pós-graduação, o qual foi uma imensa satisfação em conhecê-los, agradeço o auxílio compartilhado bem como a colaboração nas atividades em grupo.

A todos os funcionários da biblioteca do Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, pelo grande auxílio prestado.

Aos meus amigos, aos colegas farmacêuticos, assim como a equipe de enfermagem com a qual trabalho, pela compreensão, incentivo e força nessa empreitada.

Sumário

Dedicatória	v
Agradecimento	vi
Lista de figuras	viii
Lista de tabelas	ix
Lista de abreviaturas e símbolos	xi
Resumo	xii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Objetivos.....	1
2 REVISÃO DA LITERATURA	2
2.1 Infecção da corrente sanguínea por <i>Candida</i> spp	2
2.2 Tratamento das candidemias	4
2.2.1 Anfotericina B – formulação convencional.....	5
2.2.2 Anfotericina B – Formulações lipídicas.....	6
2.2.3 Azólicos	7
2.2.4 Equinocandinas	9
2.3 Consumo de antifúngicos	10
3 MÉTODOS	13
3.1 Análise microbiológica	17
3.2 Análise estatística.....	17
3.3 Aspectos éticos	19
4 RESULTADOS	20
5 DISCUSSÃO	66
6 CONCLUSÕES	76
7 REFERÊNCIAS	77
Abstract	
Apêndices	

Lista de figuras

Figura 1. Medidas de Dose Diária Definida e Dias de Terapia de antifúngicos por 1000 pacientes-dia	25
Figura 2. Medidas trimestrais de Dose Diária Definida e Dias de Terapia de antifúngicos por 1000 pacientes-dia	27
Figura 3. Medidas de Dose Diária Definida e Dias de Terapia de antifúngicos por 1000 pacientes-dia, Clínica Médica e Cirúrgica	30
Figura 4. Medidas de Dose Diária Definida e Dias de Terapia de antifúngicos por 1000 pacientes-dia, Oncologia	33
Figura 5. Medidas de Dose Diária Definida e Dias de Terapia de antifúngicos por 1000 pacientes-dia, Transplante de medula óssea	36
Figura 6. Medidas de Dose Diária Definida e Dias de Terapia de antifúngicos por 1000 pacientes-dia, Transplante de órgãos sólidos	39
Figura 7. Medidas de Dose Diária Definida e Dias de Terapia de antifúngicos por 1000 pacientes-dia, Unidade de terapia intensiva adulto	42
Figura 8. Medidas de Dias de Terapia de antifúngicos por 1000 pacientes-dia, Pediatria	45
Figura 9. Medidas de Dias de Terapia de antifúngicos por 1000 pacientes-dia, Unidade de terapia intensiva neonatal.....	47
Figura 10. Dose Diária Definida de antifúngicos por 1000 pacientes-dia por unidades de internação.....	51
Figura 11. Dias de Terapia de antifúngicos por 1000 pacientes-dia por unidades de internação.....	52
Figura 12. Gastos (R\$) com antifúngicos	53

Lista de tabelas

Tabela 1. Distribuição das admissões com prescrição de antifúngicos em cada ano do estudo.....	20
Tabela 2. Descrição do perfil demográfico e admissional dos pacientes que utilizaram antifúngico	20
Tabela 3. Descrição dos diagnósticos principais de internação, de acordo com o CID-10	21
Tabela 4. Descrição dos exames de hemocultura quanto à positividade para <i>Candida</i> ...	22
Tabela 5. Dose Diária Definida e Dias de Terapia de antifúngicos por 1000 pacientes-dia.....	24
Tabela 6. Correlação entre as medidas trimestrais de consumo de antifúngicos por meio de Dose Diária Definida e Dias de Terapia (N= 36 trimestres de 2008 a 2016) ...	26
Tabela 7. Dose Diária Definida e Dias de Terapia de antifúngicos por 1000 pacientes-dia, Clínica Médica e Cirúrgica	29
Tabela 8. Dose Diária Definida e Dias de Terapia de antifúngicos por 1000 pacientes-dia, Oncologia.....	32
Tabela 9. Dose Diária Definida e Dias de Terapia de antifúngicos por 1000 pacientes-dia, Transplante de medula óssea.....	35
Tabela 10. Dose Diária Definida e Dias de Terapia de antifúngicos por 1000 pacientes-dia, Transplante de órgãos sólidos	38
Tabela 11. Dose Diária Definida e Dias de Terapia de antifúngicos por 1000 pacientes-dia, Unidade de Terapia Intensiva Adulto	41
Tabela 12. Dias de Terapia de antifúngicos por 1000 pacientes-dia, Pediatria.....	44
Tabela 13. Dias de Terapia de antifúngicos por 1000 pacientes-dia, Unidade de terapia intensiva neonatal.....	47
Tabela 14. Medianas de consumo de antifúngicos nas unidades de internação entre 2008 e 2016.....	49
Tabela 15. Perfil dos pacientes com candidemia e dados da internação.....	53
Tabela 16. Uso de antifúngicos nos pacientes com candidemia.....	55
Tabela 17. Tempo e custo do tratamento por antifúngico nos pacientes com candidemia de 2012 a 2016 (n = 99*).....	56
Tabela 18. Dados microbiológicos das amostras dos pacientes com candidemia.....	57

Tabela 19. Terapia empírica nos pacientes com candidemia	58
Tabela 20. Antecedentes clínicos dos pacientes com candidemia	59
Tabela 21. Fatores de risco associados à candidemia	59
Tabela 22. Exames laboratoriais dos pacientes com candidemia.....	60
Tabela 23. Perfil dos pacientes e dados da internação, por tipo de alta	61
Tabela 24. Espécie de <i>Candida</i> , antifúngico utilizado e tempo de início da terapia empírica, por tipo de alta	61
Tabela 25. Antecedentes pessoais, por tipo de alta.....	62
Tabela 26. Fatores de risco para candidemia, por tipo de alta.....	63
Tabela 27. Fatores associados ao risco de óbito em pacientes com candidemia.....	64
Tabela 28. Razões de chance ajustadas para informações sobre tipo de <i>Candida</i> e tratamento	65

Lista de abreviaturas e símbolos

AIC	Critério de informação de Akaike (<i>Akaike's information criterion</i>)
ATC	Terapêutica química anatômica (<i>Anatomical therapeutic chemical</i>)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CID	Código Internacional de Doenças
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CMC	Clínica médica e cirúrgica
DDD	Dose diária definida
DDI	Dose diária individualizada
DOT	Dias de terapia (<i>Days of Therapy</i>)
DP	Desvio padrão
FDA	Food and Drug Administration
IC	Intervalo de confiança
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
NHSN	<i>National Healthcare Safety Network</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONCO	Oncologia
PDD	Dose diária prescrita (<i>Prescribed Daily Dose</i>)
PED	Pediatria
RC	Razão de chances
RDD	Dose diária recomendada (<i>Recommended Daily Dosage</i>)
RNI	Relação Normalizada Internacional
SOFA	<i>Sepsis-related Organ Failure Assessment</i>
TMO	Transplante de medula óssea
TX	Transplante de órgãos sólidos
UTIA	Unidade de terapia intensiva adulto
UTIN	Unidade de terapia intensiva neonatal

Resumo

Objetivo: Descrever e analisar as tendências de consumo de antifúngicos por meio das métricas Dose Diária Definida e Dias de Terapia. Determinar e identificar o perfil microbiológico, o tempo de início da terapia empírica, a adequação após o resultado da hemocultura positiva para *Candida* e o impacto na taxa de mortalidade intra-hospitalar nos pacientes com candidemia. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo realizado entre 2008 e 2016 para análise do consumo de antifúngicos em geral, e entre 2012 e 2016 para análise dos casos de candidemia, realizado em um hospital privado terciário de São Paulo, Brasil. **Resultados:** Um total de 11.273 admissões foi identificado com prescrição de pelo menos um tipo de antifúngico. O fluconazol foi o antifúngico mais prescrito no consumo geral dos antifúngicos. Por meio dessas métricas, observamos que houve aumento significativo ao longo do tempo no consumo de anfotericina B lipossomal, micafungina e voriconazol. *Candida albicans* foi a espécie mais isolada nas hemoculturas, seguido da *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata* e *Candida tropicalis*. Com relação às candidemias, foram analisadas amostras de 115 pacientes. Em 44,3% dos casos a terapia empírica foi iniciada nas 24 horas após a coleta da hemocultura, e em 81,7% dos casos o antifúngico estava adequado conforme resultado do exame de antifungigrama, ambos não tiveram associação com a taxa de mortalidade intra-hospitalar. **Conclusões:** Esse estudo reforça a importância de se monitorar o consumo de antifúngicos por meio das métricas Dose Diária Definida e Dias de Terapia, e o papel do farmacêutico neste contexto, auxiliando na proposta de ações que conduzam ao uso racional e consequentemente, reduzam o aparecimento de cepas resistentes.

1 INTRODUÇÃO

Desde a década de 80, os casos de candidemia tem aumentado substancialmente em diferentes regiões do mundo, e nos hospitais brasileiros é uma das infecções de maior incidência.^(1,2)

A gravidade das infecções fúngicas invasivas representam um risco significativo de morbidade e mortalidade. Estas infecções são frequentemente custosas e difíceis de tratar, por isso é necessário que haja uma terapia antifúngica adequada.⁽³⁻⁶⁾

Para que se alcance uma terapia antifúngica adequada, é importante conhecer o padrão de consumo e o perfil microbiológico de sua instituição, e através das informações obtidas, implementar oportunidades de melhoria, que conduzam ao uso racional dessas drogas e consequentemente alcançar sucesso terapêutico e aumentar a segurança do paciente. A racionalização de antibióticos já está bem estabelecida e difundida no meio hospitalar, e atualmente se fala em racionalização do uso de antifúngicos, e os estudos mostram que estas ações possuem um impacto positivo.⁽⁷⁻¹²⁾

O consumo de medicamentos deve ser verificado através de análises quantitativas e acompanhado ao longo dos anos para se conhecer os perfis das prescrições e com isso propor projetos de melhoria continua. Esta é a hipótese do presente trabalho, identificar o uso adequado dos antifúngicos nos casos confirmados de candidemia em pacientes internados nesta instituição. A importância deste monitoramento também está no fato de se prevenir espécies de micro-organismos resistentes no futuro.

1.1 Objetivos

1. Descrever e analisar as tendências de consumo de antifúngicos de 2008 a 2016 através das métricas Dose Diária Definida e Dias de Terapia em pacientes que estiveram internados no Hospital Israelita Albert Einstein.

2. Identificar o perfil microbiológico, o tempo de início da terapia antifúngica empírica, a adequação antifúngica após resultado da hemocultura positiva para *Candida* e o impacto na taxa de mortalidade intra-hospitalar em pacientes confirmados com candidemia no período de 2012 a 2016.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Infecção da corrente sanguínea por *Candida spp*

A candidemia é uma infecção de corrente sanguínea ocasionada por leveduras do gênero *Candida spp*. Está associada com internação prolongada, excesso de custos hospitalares e taxas de mortalidade em torno de 30 a 50%.^(13,14) As causas para estas altas taxas de mortalidade não são totalmente esclarecidas, mas podem estar relacionadas à diferença de recursos para a assistência médica, treinamento da equipe assistencial, dificuldade de implementar programas de controle de infecção hospitalar, recursos humanos limitados em unidades críticas e também às práticas associadas ao uso de antifúngicos na profilaxia e empiricamente em pacientes de alto risco.⁽¹³⁾

É possível observar pelos dados mostrados a seguir que a candidemia se deve a um problema de saúde mundial, que não afeta apenas os países subdesenvolvidos, mas preocupa também os países desenvolvidos. Nos Estados Unidos, as candidemias foram responsáveis por 8 a 12% das infecções de corrente sanguínea,⁽²⁾ atingindo uma taxa de mortalidade atribuída de 38%.⁽¹⁴⁾ A taxa de mortalidade é ainda maior entre os pacientes de unidade de terapia intensiva, de 47 a 60%.^(2,15,16) Com relação à infecção relacionada ao cuidado de saúde, dados do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e National Healthcare Safety Network (NHSN) de 2009 a 2010 reportaram a *Candida albicans* em sétimo lugar entre as espécies associadas a este tipo de infecção.⁽¹⁷⁾ No Brasil, a taxa de mortalidade relatada em um estudo envolvendo quatros centros hospitalares de atendimento terciário foi de 61%⁽¹⁸⁾ e a taxa de mortalidade global dos pacientes com candidemia, encontrada em nossa instituição foi de 43%.⁽¹⁾ Na Europa a taxa de mortalidade global observada nos pacientes com candidemia também é em torno de 40%.^(19,20)

Em um estudo anterior realizado em nossa instituição, a incidência de candidemia foi de 0,74 casos por 1000 admissões⁽¹⁾, próxima da incidência encontrada em estudos na Europa que variou de 0,17 a 0,76^(21,22) e nos Estados Unidos de 0,28 a 0,96.^(23,24) Em um estudo em Taiwan foi observado uma incidência de 0,35.⁽²⁵⁾ Porém, em outro estudo brasileiro a taxa de candidemia obtida foi bem elevada de 1,66 casos por 1000 admissões.⁽¹⁸⁾ A incidência desta infecção varia bastante de

região para região, e dentro do próprio país, como evidenciado no Brasil, estas diferenças podem estar relacionadas aos recursos de saúde disponíveis que também variam bastante de hospital para hospital. Outro fator que pode influenciar está relacionado aos métodos de diagnóstico utilizados para detectar a candidemia, os métodos automatizados são mais refinados e com isso podem identificar porcentagens maiores de microorganismos.

Uma série de fatores de risco pode contribuir para o desenvolvimento das candidemias, tais como: uso de antibióticos, corticosteroides, nutrição parenteral, quimioterápicos, neutropenia, presença de cateter venoso central, ventilação mecânica, hemodiálise, cirurgias prévias, múltiplas transfusões sanguíneas, tempo de permanência na unidade de terapia intensiva, colonização em múltiplos sítios corporais.^(26,27) Em um estudo caso-controle foi observado que entre a população estudada, tiveram maior probabilidade de desenvolver candidemia os indivíduos que utilizaram antibiótico previamente, ou que possuíam *Candida* isolada também em outros sítios anatômicos (que não a corrente sanguínea), ou que foram submetidos à hemodiálise e/ou ao cateter de Hickman.⁽²⁶⁾

O estudo multicêntrico EUROBACT observou na análise multivariada, em pacientes com candidemia admitidos na unidade de terapia intensiva, as seguintes variáveis independentes associadas com mortalidade em até 28 dias: insuficiência hepática medido através do escore *Sepsis-related Organ Failure Assessment* (SOFA) (≥ 3), necessidade de ventilação mecânica e admissão em unidade de terapia intensiva.⁽¹⁹⁾

Um estudo de revisão de literatura analisou os fatores de risco para candidíase invasiva em dois grupos: fatores relacionados ao hospedeiro e fatores relacionados ao cuidado de saúde. Os principais fatores relacionados ao hospedeiro foram: doenças imunossupressoras, neutropenia, idade e piora da condição clínica devido à doença de base. Os riscos associados ao cuidado de saúde mais comuns são internação prolongada e internação em unidade de terapia intensiva.⁽²⁸⁾

Na revisão sistemática realizada por Muskett et al.⁽²⁷⁾ vários estudos apontaram os seguintes fatores de risco associados significativamente com a doença fúngica invasiva em pacientes críticos: cirurgia prévia, nutrição parenteral, colonização por fungos, terapia de reposição renal, infecção e/ou sepse, ventilação mecânica, diabetes e escore pelo Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) ou escore pelo APACHE III.

Entre as leveduras patogênicas, o gênero *Candida* é o principal agente, sendo responsável por cerca de 80% das infecções fúngicas documentadas em hospitais terciários, e os casos de infecção de corrente sanguínea possuem grande relevância clínica.^(29,30)

Nos Estados Unidos, as espécies de *Candida* ocuparam o quarto lugar entre os micro-organismos identificados nas hemoculturas.^(2,31-34) Em um estudo multicêntrico, envolvendo 49 hospitais, foram detectados 24.179 casos de infecções de corrente sanguínea, onde a *Candida spp* foi um dos patógenos mais comuns, ficando atrás do *Staphylococcus spp* coagulase negativo, *Staphylococcus aureus* e do *Enterococcus spp*.⁽²⁾

No Brasil, resultados semelhantes foram encontrados em um estudo envolvendo 11 hospitais, tendo em primeiro lugar como o patógeno mais isolado *Staphylococcus* coagulase negativa, seguido de *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* e em quarto lugar *Candida spp*.⁽¹³⁾ Em outro estudo brasileiro publicado recentemente, a *Candida spp*. foi o sétimo agente mais prevalente nas infecções de corrente sanguínea analisadas.⁽³⁵⁾

Candida albicans permanece como o micro-organismo mais comum isolado entre as *Candidas*, entretanto, as taxas de candidemia causadas por *Candida* não-*albicans* têm aumentado em todo o mundo, estas espécies incluem *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* e *C. Krusei*.^(36,37) As razões para este aumento ainda não estão elucidadas, porém alguns estudos sugerem que pode estar relacionado a maior utilização de fluconazol, principalmente em terapia empírica e profilática,^(38,39) porém isso ainda é contraditório.⁽⁴⁰⁾ Há estudos que retratam o dilema do uso da terapia empírica com fluconazol, e reforçam que sejam considerados os fatores de risco para o desenvolvimento de infecções fúngicas que justifiquem esta escolha, além do conhecimento prévio do perfil de sensibilidade das cepas de *Candida spp* hospitalares.^(41,42)

2.2 Tratamento das candidemias

Apesar dos avanços no desenvolvimento de antifúngicos nos anos 2000, o arsenal terapêutico disponível no mercado e validado para o tratamento de infecções fúngicas sistêmicas ainda é limitado, e a candidemia e outras formas de

candidíase invasiva permanecem infecções potencialmente fatais, o que justifica a escolha criteriosa dos tratamentos, particularmente em pacientes imunocomprometidos e de unidades críticas.^(43,44)

Atualmente, para o tratamento de infecções fúngicas invasivas, há quatro classes de drogas antifúngicas sistêmicas que se mostram efetivas: os polienos, os azólicos, as equinocandinas e a flucitosina,⁽⁴⁵⁾ esta última, no momento indisponível no mercado brasileiro e a aquisição deve ser realizada através de processo de importação.

O tratamento da candidemia envolve alguns desafios significativos. Primeiro, por se tratar de uma infecção associada à alta mortalidade. A terapia precoce tem sido associada a melhores desfechos,^(6,46-49) mas ainda há limitações em seu diagnóstico precoce.⁽⁵⁰⁾ Alguns estudos demonstraram um aumento na taxa de mortalidade entre os pacientes onde a introdução de antifúngico foi demorada ou considerada inadequada.^(6,48,49) Segundo, a grande variedade de espécies que causam a candidemia, cada espécie de *Candida* possui características particulares com respeito à virulência, patogenicidade e susceptibilidade ao antifúngico.⁽⁴⁵⁾ Terceiro, nenhum dos estudos randomizados demonstrou claramente a superioridade de um agente terapêutico com relação ao outro.⁽⁵¹⁻⁵⁶⁾ Quarto, a recente emergência de espécies resistentes a múltiplas drogas, complicará a seleção da terapia antifúngica em um futuro imediato.⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾

A aparição de cepas resistentes ao fluconazol e às equinocandinas tem chamado a atenção no que diz respeito ao perfil de emprego desses compostos.⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾ O tratamento com fluconazol por longos períodos pode selecionar cepas, ocasionar mutações e levar ao desenvolvimento de resistência a essa droga.⁽⁶²⁾ No Brasil, já há relato de caso de *Candida glabrata* identificada na hemocultura resistente à equinocandina.⁽⁶³⁾

2.2.1 Anfotericina B – formulação convencional

Na década de 50, a anfotericina B foi a primeira droga aprovada para o tratamento de infecções fúngicas invasivas, possuía amplo espectro e alta eficácia, entretanto estava associada a altas taxas de nefrotoxicidade e reações adversas infusionais.^(64,65)

Esta primeira formulação contém em sua composição um excipiente chamado desoxicolato de sódio, um agente emulsivo, cuja finalidade é aumentar a solubilidade da anfotericina B.^(66,67)

A anfotericina B pertence à classe dos polienos e atua como fungistática ou fungicida, dependendo de sua concentração nos fluidos corporais e da susceptibilidade do fungo. Liga-se ao ergosterol, esteróide presente na membrana dos fungos sensíveis, e altera a permeabilidade desta membrana provocando extravasamento dos componentes intracelulares. Além disso, leva a uma lesão oxidativa que resulta em alterações metabólicas prejudiciais à sobrevivência das células.^(65,68)

Seu espectro de ação é amplo e abrange os agentes etiológicos das principais micoses endêmicas, além de possuir boa atividade contra espécies de *Candida*. Em infecções disseminadas e/ou graves por *Candida*, a dose usual de anfotericina B desoxicolato pode chegar a 1mg/kg/dia dependendo da gravidade da infecção. A administração deve ser feita através de infusão intravenosa lenta para minimizar os efeitos colaterais.

A anfotericina B pode ser considerada um dos antimicrobianos mais tóxicos, pois além de lesar as células dos micro-organismos, também pode provocar lesões nas células humanas, devido à presença de colesterol na membrana celular,^(69,70) por isso a utilização correta desta droga é muito importante. As reações imediatas à infusão são febre, calafrios, taquicardia, hipertensão arterial, náuseas, vômitos e taquipnéia. A intensidade dessas reações varia conforme o paciente e tende a diminuir com a progressão do tratamento. Os efeitos adversos tardios, relacionam-se com a dose cumulativa recebida de anfotericina B, os mais comuns são a nefrotoxicidade e a anemia.^(68,71)

2.2.2 Anfotericina B – Formulações lipídicas

Com o intuito de reduzir a toxicidade, foram desenvolvidas novas formulações de anfotericina B e no final dos anos 90 entraram no mercado as apresentações lipídicas que se diferem no que diz respeito à tecnologia de desenvolvimento de suas formulações, sendo as principais formulações disponíveis: lipossomal, complexo lipídico e dispersão coloidal.⁽⁷²⁾ A principal vantagem é a menor

incidência de reações adversas comparadas com a formulação convencional.^(68,73) Fato que foi possível devido ao surgimento de novas tecnologias na área, como a técnica de vetores, que se baseia na estratégia de liberar a substância ativa diretamente ao nível do órgão ou célula-alvo, o que permite acentuar os efeitos farmacológicos benéficos e diminuir os efeitos adversos.⁽⁷⁴⁾

A apresentação da anfotericina B lipossomal, caracteriza-se pela presença de lipossomas, que são vesículas esféricas formadas por substâncias anfifílicas, como os fosfolipídios, que se organizam formando uma membrana de dupla camada, e em seu interior possuem compartimentos aquosos. Assim, estas estruturas podem incorporar fármacos lipossolúveis e hidrossolúveis. No caso da anfotericina B, os grupamentos lipofílicos da molécula permitem que a mesma se concentre na camada lipídica dos lipossomas, possibilitando o encapsulamento desta droga.⁽⁷⁵⁾

O complexo lipídico, como o próprio nome sugere, consiste na formação de um complexo entre a substância ativa e um lipídio, no caso a anfotericina B complexada com dois fosfolipídios (L- α -dimiristoilfosfatidilcolina e L- α -dimiristoilfosfatidilglicerol).⁽⁷⁶⁾

A dispersão coloidal trata-se de uma mistura heterogênea composta por uma fase dispersante e uma dispersa, sendo a primeira o solvente da formulação e segunda o soluto. No caso da anfotericina B, a formulação é baseada em sua afinidade única por esteróis, esta forma um complexo estável com colesterilsulfato de sódio, formando micropartículas discóides uniformes.^(67,68)

Devido à tecnologia utilizada nas preparações lipídicas de anfotericina B, estas apresentações possuem um custo maior do que a convencional.⁽⁶⁸⁾ A dose usual também é maior, de 3 a 5mg/kg/dia, para que possa igualar ou até mesmo superar a ação antifúngica da droga convencional.^(77,78)

2.2.3 Azólicos

O primeiro composto disponível para o tratamento oral de infecções fúngicas sistêmicas, foi o cetoconazol, lançado no início da década de 1980, porém sua ação era restrita a micoses endêmicas, por isso a anfotericina B se manteve como única opção para tratamento de candidemia durante anos.⁽⁷⁹⁾

A primeira geração de azólicos com esta finalidade, surgiu apenas no início dos anos 90, primeiramente o fluconazol e em seguida o itraconazol.⁽⁷⁹⁾ Os azólicos de segunda geração começaram a ser comercializados nos anos 2000, primeiramente o voriconazol e posteriormente o posaconazol, ambos possuem maior potência que os azólicos de primeira geração.⁽⁷⁹⁾

Esta classe de drogas possui ação fungistática, ou seja, inibe o crescimento dos fungos. O mecanismo de ação consiste na atuação sobre enzimas do citocromo P450 dos fungos, bloqueiam a desmetilação do lanosterol e a síntese de ergosterol, consequentemente alteram a permeabilidade da membrana e a viabilidade do fungo.⁽⁶⁸⁾

Os principais efeitos adversos estão relacionados à intolerância gastrointestinal, hepatotoxicidade e hipersensibilidade. Interação com várias drogas, interferindo no metabolismo das mesmas (exemplos: carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, rifampicina, ciclosporina, digoxina, varfarina, benzodiazepínicos).

O fluconazol é o principal agente usado no tratamento de infecções por *Candida*. O espectro de ação abrange vários agentes e a maioria das espécies de *Candida* são sensíveis, sendo menos susceptíveis a *Candida krusei* e a *Candida glabrata*. Tem sido constatado que alterações enzimáticas e aumento do efluxo são causas de resistência, particularmente em *Candida não albicans*.⁽⁸⁰⁾

O voriconazol é um agente antifúngico triazólico de amplo espectro e apresenta potente atividade contra as espécies de *Candida*, inclusive nas espécies com susceptibilidade reduzida ao fluconazol.^(53,81) Está disponível nas apresentações injetável intravenoso e comprimido, possui biodisponibilidade estimada em 96% após administração oral, sendo uma boa opção para a continuidade do tratamento. Outra vantagem é a possibilidade de monitorar o nível sérico de voriconazol, o que auxilia no ajuste de dose para melhor eficácia terapêutica e minimizar o risco de toxicidade.

O posaconazol é um dos mais recentes antifúngicos da classe dos azólicos, também possui largo espectro de ação, incluindo patógenos endêmicos e oportunistas. Até o momento no Brasil, está disponível apenas na apresentação de suspensão oral. Está indicado principalmente em casos onde há refratariedade da doença após o uso de outras terapias, como fluconazol ou itraconazol; e também na profilaxia de infecções fúngicas invasivas em pacientes com neutropenia prolongada ou receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas.⁽⁸²⁾

2.2.4 Equinocandinas

Apenas na última década, foram desenvolvidas as equinocandinas que possuem amplo espectro de ação e eventos adversos reduzidos.^(79,83) A primeira delas a chegar no mercado foi a caspofungina, em seguida foram desenvolvidas a anidulafungina e a micafungina.

As equinocandinas são lipopeptídeos semi-sintéticos quimicamente modificados a partir da fermentação de vários fungos. Possuem diferenças estruturais, o que lhes confere diferenças com relação ao tempo de meia-vida, metabolismo, necessidade de dose de ataque (requerida para caspofungina e anidulafungina), tempo para o estado estacionário (*steady state*) e perfil de interações medicamentosas, também se distinguem nas indicações aprovadas pelo Food and Drug Administration (FDA), porém são similares em seu espectro de ação e nenhum dos três agentes demonstrou ser claramente superior ao outro com relação ao desfecho clínico.⁽⁸⁴⁾

O mecanismo de ação consiste em inibir a enzima ligada à síntese de beta (1,3) D glucana. A glucana na forma de microfibrilas é um dos principais componentes da parede celular do fungo, logo, o bloqueio de sua produção resulta em desequilíbrio osmótico e prejudica sua viabilidade.⁽⁶⁸⁾ Esta classe de drogas possui ação fungicida sobre a maioria das espécies de *Candida*.

Devido o alto peso molecular, nenhuma das equinocandinas possui absorção suficiente para uso por via oral, por isso só existem apresentações para administração intravenosa.⁽⁸⁵⁾

As vantagens principais com relação às outras classes antifúngicas são que os efeitos adversos são menos frequentes do que com a anfotericina B e a interação com outros medicamentos é menor quando comparado às drogas azólicas.⁽⁶⁸⁾ A razão para o menor número de interações medicamentosas se deve ao fato de que as equinocandinas não são significativamente metabolizadas pelo citocromo P450 e não interferem na glicoproteína-P, entre os três agentes a caspofungina é o que possui mais interações relatadas em estudos e a anidulafungina menos.⁽⁸⁵⁾ Também há mais relatos de efeitos adversos com o uso de caspofungina do que com o uso de anidulafungina ou de micafungina, por exemplo, a frequência de alterações laboratoriais relacionadas ao fígado, a caspofungina possui incidência relatada de 1 a 15% e os outros dois agentes de 1 a 8%.⁽⁸⁶⁾

O último guia de tratamentos da Infectious Diseases Society of America (IDSA) recomenda para o tratamento de candidemia em pacientes não neutropênicos o uso das equinocandinas como terapia inicial. O fluconazol é considerado uma terapia inicial alternativa às equinocandinas em pacientes selecionados, incluindo aqueles que não são críticos e que são considerados como improváveis de ter espécies de *Candida* resistentes ao fluconazol. A anfotericina B lipossomal é uma alternativa razoável se há intolerância ou resistência a outros agentes antifúngicos.⁽⁴⁵⁾

2.3 Consumo de antifúngicos

Diante das poucas opções terapêuticas, é importante o estabelecimento de diretrizes internas para que se garanta o uso racional destas drogas, a implementação de programas de racionalização tem contribuído para a obtenção de resultados favoráveis e pode ser realizado pelo Serviço de Farmácia Clínica em conjunto com o Serviço de Controle de Infecção Hospitalar.

O farmacêutico clínico tem uma atuação fundamental nos programas de racionalização, e cada vez mais tem se tornado um profissional indispensável na equipe multiprofissional. O foco na terapêutica racional aumenta a qualidade da assistência prestada, bem como reduz custos hospitalares, e o farmacêutico está envolvido em várias etapas desse processo, primeiramente na avaliação da prescrição médica, analisando indicação, dose e frequência, análise da farmacocinética da droga, seguimento farmacoterapêutico dos protocolos clínicos institucionais, análise de interações medicamentosas, orientação sobre administração dos medicamentos, entre outras atividades.

Estudos mostram que após a implementação de programas de racionalização específicos para antifúngicos, foi possível melhorar a qualidade da assistência ao paciente, e o farmacêutico estava inserido nestes programas, sendo responsável pelo monitoramento do uso dessas drogas, identificação e redução do consumo, avaliação do número de prescrições com terapias adequadas (dose, tempo de terapia, indicação, ajuste após resultados de microbiologia, oportunidade de troca da terapia endovenosa para via oral), da redução da incidência e da taxa de

mortalidade de candidemia, da redução da porcentagem de resistência a fluconazol e da redução dos gastos.^(8,9,11,87)

Na Espanha, um programa implementado em um hospital terciário de grande porte, realizou uma comparação pré e pós-intervenção do consumo de antifúngicos em dose diária definida (DDD) por 1000 pacientes-dia, e foi observada uma redução de 17,5% no segundo ano de intervenção. Com relação à incidência de candidemia, a taxa era de 1,49/1000 admissões no período pré-intervenção no ano de 2010 e em 2013 obtiveram uma taxa de 1,14/1000 admissões. A porcentagem de fluconazol resistente também reduziu de 6,1% em 2010 para 3,6% em 2013. Também foi observada uma redução de 13,9% nos custos relacionados aos antifúngicos, após o primeiro ano de intervenção.⁽¹¹⁾

O uso excessivo de antifúngicos também está relacionado ao mau prognóstico das doenças fúngicas invasivas, principalmente em pacientes críticos, e às ferramentas de apoio diagnóstico, que apresentam baixa sensibilidade.^(50,88) Este uso em larga escala e de forma inadequada tem contribuído para o aumento global da resistência a essas drogas.^(9,45) Além de contribuir para o aumento de reações adversas, interações medicamentosas e custos.^(89,90)

No momento a hemocultura é o principal método diagnóstico utilizado, apesar de suas limitações, como sensibilidade fraca e demora no resultado, onde o tempo médio para positividade varia de dois a três dias, podendo levar até oito dias para obtenção do resultado final.^(50,91) Por isso a necessidade de se desenvolver ou associar novos testes laboratoriais que identifiquem de forma mais rápida a presença de fungo e assim contribuir para o início precoce da terapia antifúngica adequada. O teste de 1,3-beta-D glucana pode auxiliar na identificação destes pacientes, porém ainda é necessário mais estudos para o entendimento da real utilidade deste biomarcador nesse contexto.^(92,93) Outro teste que pode colaborar, é o teste da galactomanana, já bastante utilizado na identificação de fungos filamentosos, principalmente do gênero *Aspergillus*.

O consumo destas drogas deve ser monitorado ao longo dos anos, para que se possa controlar o uso excessivo, medir as melhorias e obter parâmetros para comparações futuras internas e externas. Este monitoramento deve ser realizado através de análise quantitativa, já existem métricas bem estabelecidas para o consumo de antibióticos, a mais comum é a DDD, porém existem outras, tais como: dias de terapia (DOT), dose diária prescrita (PDD), dose diária recomendada (RDD), que

também estão sendo utilizadas para o cálculo de consumo de antifúngicos.⁽⁹⁴⁻⁹⁸⁾ Ainda não há um consenso, sobre qual a melhor métrica para quantificar o uso dessas drogas. A Organização Mundial de Saúde recomenda o cálculo do consumo através da DDD,⁽⁹⁸⁾ outros autores sugerem o DOT, devido esta metodologia não ser influenciada por mudanças na dose individual recomendada e pelo ajuste de dose nos casos de insuficiência renal.^(99,100)

Através da investigação do consumo de medicamentos é possível definir padrões de utilização, detectar os primeiros sinais de uso irracional e elaborar intervenções e indicadores em busca da melhoria contínua da qualidade.⁽⁹⁷⁾ Esses indicadores podem ser implementados em diversos serviços de saúde para permitir a avaliação contínua dos programas de racionalização e consequentemente aumentar a segurança do paciente.⁽⁹⁴⁾

3 MÉTODOS

O estudo foi conduzido em um hospital privado de grande porte e de caráter terciário, com foco em alta complexidade, localizado na cidade de São Paulo, Brasil. O hospital dispõe de 670 leitos, sendo 44 leitos de unidade de terapia intensiva adulto (UTIA), atende clínica médica e cirúrgica (CMC) de diversas áreas, tais como cardiologia, ortopedia, pneumologia e oncologia (ONCO), possui programa de transplante de órgãos e também atende pediatria (PED) e neonatologia.

Trata-se de um estudo descritivo e retrospectivo observacional. Inicialmente foi identificado o consumo de medicamentos antifúngicos de forma global em todos os pacientes que estiveram internados no período de 1º de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2016. Em seguida, foram analisados os prontuários dos pacientes adultos que estiveram internados e que foram confirmados com candidemia, no período de 1º de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2016.

Os dados coletados relacionados ao consumo incluíram: idade, gênero, tempo de internação, diagnóstico principal, antifúngico utilizado, valor de custo médio do antifúngico e desfecho intra-hospitalar. Foram excluídos pacientes ambulatoriais e do departamento de emergência. Foi gerado um relatório dos medicamentos antifúngicos dispensados no período do estudo através do sistema eletrônico de gestão de estoque utilizado pelo hospital. As drogas identificadas foram: fluconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, caspofungina, micafungina, anidulafungina, anfotericina B lipossomal e anfotericina B desoxicolato. Após obtenção dos dados gerais, as especialidades foram divididas em: CMC sendo esta composta por 14 enfermarias, ONCO, transplante de medula óssea (TMO), transplante de órgãos sólidos (TX), unidade de terapia intensiva adulta (UTIA), PED e unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN).

O impacto da variação de ocupação dos leitos foi minimizado através da apresentação do consumo em 1000 pacientes-dia. Foram utilizadas duas métricas de consumo, DDD e DOT, ambos por 1000 pacientes-dia. Optou-se por essas métricas porque são as mais utilizadas e recomendadas pelos órgãos de saúde.^(95,98) No quadro 1 estão destacadas as principais diferenças e vantagens entre essas métricas.

Quadro 1. Diferenças entre as métricas dose diária definida e dias de terapia

Métricas	Vantagens	Desvantagens
Dose diária definida Total de gramas utilizadas dividido pelo valor de DDI aprovado pela Organização Mundial de Saúde.	- Possibilita comparação entre hospitais, regiões e países.	- Valores de DDI definidos pela OMS pode não refletir as doses típicas e pode mudar com o tempo; - Falta de acurácia em pacientes pediátricos, pacientes com insuficiência renal.
Dias de terapia Número de dias que o paciente recebe ao menos uma dose de antifúngico, somado por cada antifúngico.	- Maior acurácia que a DDD; - Recomendado pelo CDC, NHSH, IDSA.	- Falta de acurácia em pacientes com insuficiência renal.

DDI: dose diária individualizada; DDD: dose diária definida; OMS: Organização Mundial de Saúde; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; NHSH: National Healthcare Safety Network; IDSA: Infectious Diseases Society of America.

Para o cálculo da DDD, utilizou-se o sistema ATC/DDD, reconhecido pela Organização Mundial de Saúde como padrão internacional para os estudos de utilização de drogas. No sistema de classificação ATC (Anatomical Therapeutic Chemical / Terapêutica Anatômica Química) as drogas são divididas em diferentes grupos, de acordo com o órgão ou sistema no qual atuam e suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas. Os antifúngicos estão inseridos no grupo J (agentes anti-infecciosos gerais para uso sistêmico) e subgrupo J02 (antimicóticos para uso sistêmico).⁽¹⁰¹⁾ As doses diárias individualizadas (DDI) utilizadas foram 0,2g para fluconazol, 0,4g para voriconazol, 0,2g para itraconazol, 0,3g para posaconazol, 0,05g para caspofungina, 0,1g para micafungina, 0,1g para anidulafungina e 0,035g para anfotericina B desoxicolato e anfotericina B lipossomal.⁽⁹⁸⁾

A DDD é definida como a dose de manutenção média assumida por dia para uma droga usada na sua principal indicação em um paciente adulto.⁽⁹⁸⁾ Um DOT representa a administração de um único agente em um dia determinado, independentemente do número de doses administradas ou dosagem.⁽¹⁰²⁾ Para avaliação do consumo das unidades de internação da PED e da neonatologia foi calculado apenas o DOT. As fórmulas utilizadas para os cálculos de DDD e DOT foram:

$$\text{DDD 1000 paciente-dia} = \frac{\text{consumo da droga em gramas do período} \times 1000}{\text{DDI} \times \text{nº pacientes-dia do período}}$$

$$\text{DOT 1000 paciente-dia} = \frac{\text{dias de terapia do período} \times 1000}{\text{nº pacientes-dia do período}}$$

Os cálculos de DDD e DOT foram realizados anual e trimestralmente para os dados de consumo geral e apenas anual para os dados por especialidade.

Posteriormente, foram analisados apenas os prontuários dos pacientes internados e diagnosticados com candidemia no período de 2012 a 2016. Foram excluídos os pacientes com idade inferior a 18 anos, pacientes externos e os que apresentaram dados incompletos nos prontuários pesquisados. Os dados coletados nesta etapa seguiram um formulário padrão incluindo as seguintes variáveis: idade, gênero, peso do paciente à admissão, data de admissão, tempo de internação, antifúngico utilizado no tratamento, dose, tempo de tratamento, valor de custo médio do antifúngico, data de coleta e data do resultado final da hemocultura, tipo de agente microbiológico, teste de sensibilidade aos antifúngicos, tempo de início da terapia empírica, adequação ao antifungigrama, dose prescrita conforme recomendação do protocolo institucional para infecções fúngicas invasivas e desfecho intra-hospitalar. Também foram coletados os valores dos seguintes exames laboratoriais: creatinina, aspartato aminotransferase, alanino aminotransferase, relação normatizada internacional (RNI), albumina, bilirrubina, fosfatase alcalina e gama glutamil transferase, dos pacientes que possuíam estes exames disponíveis no primeiro dia de internação e após sete dias de uso do antifúngico.

Identificaram-se as principais comorbidades desses pacientes (doenças cardíacas, pneumopatias, hepatopatias, nefropatias, neuropatias, diabetes *mellitus*, neoplasias, doenças hematológicas como anemia falciforme ou trombofilia, doenças contagiosas como tuberculose ou síndrome da imunodeficiência adquirida) e a presença de fatores de risco para candidemia (internação na unidade de terapia intensiva, utilização de ventilação mecânica, realização de hemodiálise, transfusão de sangue, neutropenia (contagem total de neutrófilos menor do que 500/mm³), uso de drogas vasoativas, antimicrobianos, corticóides, quimioterápicos, nutrição parenteral, realização de procedimento cirúrgico, presença de cateter central). Também foi verificado se houve casos de *breakthrough*, ou seja, hemocultura positiva mesmo em uso de droga antifúngica sistêmica por pelo menos três dias.^(103,104) Esses casos de *breakthrough* também foram incluídos em nossas análises.

Um episódio de candidemia foi definido como o isolamento de espécie de *Candida* na hemocultura. Para todos os pacientes considerou-se o episódio de candidemia da primeira admissão. As hemoculturas polimicrobianas, ou seja, onde houve crescimento de outros micro-organismos além da espécie *Candida*, foram excluídas da análise.

Define-se como terapia empírica a introdução de um medicamento antifúngico sem o conhecimento da espécie de microrganismo causador da infecção, e terapia dirigida quando se inicia um medicamento antifúngico conhecendo o microrganismo, ou seja, após o resultado da cultura.

A terapia empírica foi considerada inadequada quando não houve administração de nenhum agente antifúngico intravenoso nas primeiras 24 horas a partir da coleta da hemocultura.^(46,105) Após a obtenção do resultado de identificação do microrganismo e do antifungigrama, a terapia foi considerada inadequada se o microrganismo isolado fosse resistente ao agente antifúngico em uso (por exemplo, fluconazol para *Candida krusei*), se o agente antifúngico foi utilizado em doses ou frequências inadequadas para candidemia (por exemplo, doses de fluconazol menores que 400mg por dia) ou se não houve introdução de agente antifúngico.^(6,31,46)

O hospital dispõe de um protocolo institucional para orientar o corpo clínico baseado nos principais guias de tratamentos internacionais, chamado “Diretrizes sobre tratamento de infecções fúngicas”. Foi verificado se as doses prescritas estavam de acordo com as doses recomendadas pelo protocolo institucional: anfotericina B lipossomal 3 a 5mg/kg/dia; fluconazol 400 a 800mg/dia via oral ou endovenoso; voriconazol 6mg/kg EV de 12/12h no primeiro dia e após 4mg/kg/dia endovenoso ou via oral; caspofungina dose de ataque de 70mg e após 50mg/dia; anidulafungina dose de ataque de 200mg e após 100mg/dia; e micafungina 100mg/dia.^(45,106,107)

Os valores de custo médio foram obtidos a partir da média anual gasta por frasco para cada droga, sendo os valores finais utilizados na soma total: R\$ 754,10 para caspofungina, R\$ 110,60 para micafungina, R\$ 319,50 para anidulafungina, R\$ 916,60 para voriconazol, R\$ 98,80 para fluconazol e R\$ 573,30 para anfotericina B lipossomal.

3.1 Análise microbiológica

Todas as amostras foram identificadas através do equipamento BACTEC FX, método automatizado utilizado para detecção de microorganismos em hemoculturas. Após a positividade para leveduras, foi utilizado na identificação o meio chromo ágar *Candida* (meio cromogênico, onde a identificação das leveduras é realizada pelas cores que estas apresentam nesse meio). Até 2013, a identificação das espécies era realizada pelo equipamento Vitek 2 da Biomérieux e a partir desta data até os dias atuais, é utilizado a espectrometria de massa (MALDI-TOF).

O teste de perfil de sensibilidade ou antifungigrama foi realizado para todas as amostras de hemocultura positiva com *Candida* através da técnica de microdiluição em caldo, de acordo com o documento M27-A3 do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). As drogas comumente testadas foram anfotericina B, fluconazol, voriconazol, anidulafungina ou caspofungina (estas últimas a depender da disponibilidade no laboratório). Para a interpretação dos resultados, são realizadas leituras após 24 horas de incubação a 35°C, e são utilizadas duas leituras distintas: para a concentração inibitória mínima de anfotericina B, é determinado a menor concentração de fármaco capaz de inibir 90% ou mais de crescimento em comparação ao controle, e para os outros agentes antifúngicos, a concentração inibitória mínima foi determinada pela menor concentração capaz de inibir significativamente o crescimento em 50% comparado com o controle positivo. Para a avaliação da qualidade do teste de susceptibilidade, foram utilizadas as seguintes cepas de referência de ATCC®: *C. parapsilosis* (ATCC 22019) e *C. krusei* (ATCC 6258), de acordo com as recomendações do documento M27-A3 do CLSI (2008).

3.2 Análise estatística

As medidas de DDD e DOT estão apresentadas separadamente por ano e por trimestre para cada tipo de droga e, quando aplicável, separadamente por via de administração (oral ou endovenosa). Para comparar medidas DDD e DOT e também verificar possíveis tendências das medidas no decorrer do tempo foram utilizados coeficientes de correlação de Spearman. A mudança das medidas no decorrer do

tempo está apresentada por gráficos de linhas, enquanto que para comparar a magnitude das medidas DDD e DOT utilizaram-se gráficos de dispersão.

Para comparar as unidades de internação quanto às medidas de consumo de antifúngicos, utilizaram-se testes de hipóteses de Kruskal-Wallis, com pós-testes corrigidos pelo método de Steel,⁽¹⁰⁸⁾ considerando a CMC como categoria de referência. A distribuição de frequência das medidas foi verificada por meio de histogramas e *Box-plots*.

A anidulafungina foi introduzida na padronização do hospital a partir de 2010, a micafungina em 2011 e o posaconazol em 2016. Esses períodos sem consumo dessas drogas foram considerados como perdas nas análises (*missings*). Para as análises das variações no decorrer do tempo e para as comparações entre unidades, caso uma unidade não tivesse consumido um determinado antifúngico em algum ano válido, o valor de DDD e DOT foi considerado zero. Para correlações entre DDD e DOT não se consideraram os valores zero, mas apenas valores de anos e trimestres em que houve algum consumo do antifúngico.

As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e porcentagens e as numéricas por medidas resumo como médias e desvios padrão (DP), medianas e quartis (primeiro e terceiro quartis), além de valores mínimos e máximos. A distribuição de frequências das medidas numéricas foi verificada por meio de histogramas.

Para investigar os fatores associados ao óbito ajustaram-se modelos de regressão logística simples e múltipla. Para o modelo múltiplo, foi conduzido processo de seleção de variáveis *stepwise* em ambas as direções, considerando informações do perfil do paciente, de seus antecedentes clínicos, do tratamento com antifúngico e da internação. O critério de seleção de variáveis foi o de informação de Akaike (AIC - *Akaike's information criterion*). Os resultados dos modelos estão apresentados por valores de p, razões de chances (RC) e seus intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

As análises foram realizadas com auxílio do programa R 3.1.3 (R Core Team, 2015). O nível de significância adotado foi de 5%.

3.3 Aspectos éticos

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Instituição, sob o número de registro do Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE): 50785015.9.0000.0071 e número SGPP: 2474. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi isento conforme seguimento das regras deste mesmo Comitê.

4 RESULTADOS

De 2008 a 2016 houve 11.273 internações com alguma prescrição de antifúngico, referentes a 6.779 pacientes que tiveram de uma a 25 admissões no período do estudo. A tabela 1 apresenta a distribuição dessas admissões para cada ano do estudo, em que se nota que a proporção de admissões com prescrição de antifúngicos variou de 9,6% (1.082) em 2008 a 12,5% (1.405) em 2012.

Tabela 1. Distribuição das admissões com prescrição de antifúngicos em cada ano do estudo

Ano	n (%)
2008	1082 (9,6)
2009	1191 (10,6)
2010	1274 (11,3)
2011	1402 (12,4)
2012	1405 (12,5)
2013	1274 (11,3)
2014	1265 (11,2)
2015	1233 (10,9)
2016	1147 (10,2)

Na tabela 2, observamos que a maioria dos pacientes era do gênero masculino (53,9%), a idade variou de zero a 104 anos com mediana de 64 anos. O tempo de permanência na internação variou de zero a 2.604 dias, com mediana de 16 dias. Do total de atendimentos, em 16,0% (1.802) deles, os pacientes vieram a óbito.

Tabela 2. Descrição do perfil demográfico e admissional dos pacientes que utilizaram antifúngico

Variáveis	Total	2008-2010 (n=3547)	2011-2013 (n=4081)	2014-2016 (n=3645)
Gênero – n (%)				
Feminino	5197 (46,1)	1569 (44,2)	1852 (45,4)	1776 (48,7)
Masculino	6076 (53,9)	1978 (55,8)	2229 (54,6)	1869 (51,3)
Idade (anos)				
Mediana	64,00	62,00	63,00	67,00
[1º; 3º quartis]	[48,00; 79,00]	[47,00; 77,00]	[48,00; 78,00]	[49,00; 81,00]
Tempo de permanência (dias)				
Mediana	16,00	14,00	16,00	18,00
[1º; 3º quartis]	[7,00; 32,00]	[6,00; 29,00]	[7,00; 32,00]	[8,00; 36,00]
Tipo de alta – n (%)				
Alta	9471 (84,0)	2991 (84,3)	3446 (84,4)	3034 (83,2)
Óbito	1802 (16,0)	556 (15,7)	635 (15,6)	6111 (16,8)

Quanto aos diagnósticos principais de internação, a tabela 3 mostra que os grupos mais prevalentes, de acordo com o Código Internacional de Doenças (CID), foram de neoplasias (25,1%), seguido de doenças do aparelho respiratório (18,5%) e digestivo (13,6%).

Tabela 3. Descrição dos diagnósticos principais de internação, de acordo com o CID-10

Capítulo	Códigos	Título	n (%)
I	A00-B99	Algumas doenças infecciosas e parasitárias.	1294 (11,5)
II	C00-D48	Neoplasmas (tumores).	2827 (25,1)
III	D50-D89	Doenças do sangue e dos órgãos hematopoiéticos e alguns transtornos imunitários.	302 (2,7)
IV	E00-E90	Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas.	270 (2,4)
V	F00-F99	Transtornos mentais e comportamentais.	44 (0,4)
VI	G00-G99	Doenças do sistema nervoso.	191 (1,7)
VII	H00-H59	Doenças do olho e anexos.	13 (0,1)
VIII	H60-H95	Doenças do ouvido e da apófise mastoide.	10 (0,1)
IX	I00-I99	Doenças do aparelho circulatório.	748 (6,6)
X	J00-J99	Doenças do aparelho respiratório.	2079 (18,5)
XI	K00-K93	Doenças do aparelho digestivo.	1536 (13,6)
XII	L00-L99	Doenças da pele e do tecido subcutâneo.	140 (1,2)
XIII	M00-M99	Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo.	167 (1,5)
XIV	N00-N99	Doenças do aparelho geniturinário.	828 (7,4)
XV	O00-O99	Gravidez, parto e puerpério.	43 (0,4)
XVI	P00-P96	Algumas afecções originadas no período perinatal.	23 (0,2)
XVII	Q00-Q99	Malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas.	32 (0,3)
XVIII	R00-R99	Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte.	108 (1,0)
XIX	S00-T98	Lesões, envenenamentos e algumas outras consequências de causas externas.	568 (5,0)
XXI	Z00-Z99	Fatores que influenciam o estado de saúde e o contato com os serviços de saúde.	39 (0,3)

Em 64,9% das admissões com prescrição de antifúngico foi solicitado exame de hemocultura (Tabela 4), sendo essa positiva para a presença de *Candida* em 3,2% (209/6477) dos casos observados. A espécie de *Candida* mais encontrada foi a *albicans* 34,0% (71/209) dos casos positivos, seguida pela *parapsilosis* 26,3% (55/209) e *glabrata* 16,3% (34/209). Em quatro pacientes houve isolamento de duas espécies de *Candida* diferentes no exame de hemocultura e em um paciente, três espécies diferentes de *Candida*.

Tabela 4. Descrição dos exames de hemocultura quanto à positividade para *Candida*

Exames de hemocultura	Total	2008-2010 (n=3547)	2011-2013 (n=4081)	2014-2016 (n=3645)
Hemocultura solicitada				
Não	3957 (35,1)	1011 (28,5)	1270 (31,1)	1676 (46,0)
Sim	7316 (64,9)	2536 (71,5)	2811 (68,9)	1969 (54,0)
Hemocultura positiva para <i>Candida</i> (N=6477*)				
Não	6268 (96,8)	1648 (97,1)	2731 (97,2)	1889 (95,9)
Sim	209 (3,2)	49 (2,9)	80 (2,8)	80 (4,1)
Tipo de <i>Candida</i> identificada (N=209)				
<i>Candida albicans</i>				
Não	138 (66,0)	29 (59,2)	52 (65,0)	57 (71,2)
Sim	71 (34,0)	20 (40,8)	28 (35,0)	23 (28,7)
<i>Candida dubliniensis</i>				
Não	208 (99,5)	49 (100,0)	79 (98,8)	80 (100,0)
Sim	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (1,2)	0 (0,0)
<i>Candida famata</i>				
Não	207 (99,0)	48 (98,0)	79 (98,8)	80 (100,0)
Sim	2 (1,0)	1 (2,0)	1 (1,2)	0 (0,0)
<i>Candida glabrata</i>				
Não	175 (83,7)	44 (89,8)	68 (85,0)	63 (78,8)
Sim	34 (16,3)	5 (10,2)	12 (15,0)	17 (21,2)
<i>Candida guilliermondii</i>				
Não	205 (98,1)	47 (95,9)	78 (97,5)	80 (100,0)
Sim	4 (1,9)	2 (4,1)	2 (2,5)	0 (0,0)
<i>Candida haemulonii</i>				
Não	208 (99,5)	49 (100,0)	79 (98,8)	80 (100,0)
Sim	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (1,2)	0 (0,0)
<i>Candida krusei</i>				
Não	193 (92,3)	44 (89,8)	73 (91,2)	76 (95,0)
Sim	16 (7,7)	5 (10,2)	7 (8,8)	4 (5,0)
<i>Candida parapsilosis</i>				
Não	154 (73,7)	35 (71,4)	60 (75,0)	59 (73,8)
Sim	55 (26,3)	14 (28,6)	20 (25,0)	21 (26,2)
<i>Candida pelliculosa</i>				
Não	208 (99,5)	49 (100,0)	80 (100,0)	79 (98,8)
Sim	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)
<i>Candida tropicalis</i>				
Não	179 (85,6)	44 (89,8)	71 (88,8)	64 (80,0)
Sim	30 (14,4)	5 (10,2)	9 (11,2)	16 (20,0)

* Não inclui informações das hemoculturas realizadas em 2008.

A tabela 5 apresenta os valores de DDD e DOT de antifúngicos consumidos no período de 2008 a 2016 no hospital, de forma global. Os altos valores de correlação entre o DDD e o período estudado indicam que houve aumento significativo no consumo de anfotericina B ($\rho_{\text{DDD}}=0,87$) no decorrer do tempo,

especialmente a apresentação lipossomal ($\rho_{DDD} = 0,83$) e também de micafungina ($\rho_{DDD} = 0,89$) e voriconazol endovenoso ($\rho_{DDD} = 0,80$). Houve redução significativa no decorrer do tempo no consumo de caspofungina ($\rho_{DDD} = -0,80$) e de fluconazol endovenoso ($\rho_{DDD} = -0,88$). As tendências temporais do consumo em DOT seguiram a mesma orientação das DDD, mas com algumas diferenças de intensidade e significância.

Pela figura 1 nota-se que a DDD da anfotericina B lipossomal teve valores bem superiores aos DOT durante todo o período. As demais drogas tiveram valores mais próximos de DDD e DOT. Houve um pico em 2012 no DDD do itraconazol e, em 2013, uma baixa no DDD do fluconazol via oral. O posaconazol, introduzido em 2016, com apenas uma medida, teve um valor de DDD de 4,14, bem superior ao DOT, de 1,31 (Tabela 5).

Ao investigar a correlação entre DDD e DOT, os valores dos coeficientes de correlação apresentados na tabela 5 indicam correlações positivas: quanto maior o DDD, maior também o DOT, mas que não foram fortes e significativas para todas as drogas. Os coeficientes variaram de 0,40 para o fluconazol via oral, a 1,00 para a anidulafungina. Pode-se visualizar essa relação com detalhes no apêndice 1.

Tabela 5. Dose Diária Definida e Dias de Terapia de antifúngicos por 1000 pacientes-dia

Droga \ Período	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Rho^s	Rho^{ss}
DDD por 1000 pacientes-dia											
Anfotericina B (lipos + desox)	31,70	34,67	36,81	52,63	43,15	43,81	53,09	47,06	54,24	0,87*	0,62
Anfotericina B lipossomal	30,70	32,46	34,37	50,58	42,49	42,60	52,31	47,01	52,10	0,83*	0,63
Anfotericina B desoxicolato	0,95	2,21	2,44	2,05	0,66	1,20	0,79	0,05	2,14	-0,37	0,82*
Anidulafungina			3,69	2,81	3,63	3,17	2,95	2,19	3,29	-0,39	1,00*
Caspofungina	13,45	15,87	11,55	17,03	12,51	12,29	10,36	8,61	6,33	-0,80*	0,95*
Fluconazol (EV + VO)	69,35	63,73	70,66	55,78	64,15	50,11	64,13	62,89	58,49	-0,50	0,67
Fluconazol EV	51,69	45,13	44,93	38,51	40,89	44,03	40,04	38,32	38,06	-0,88*	0,97*
Fluconazol VO	17,65	18,61	25,73	17,27	23,26	6,08	24,10	24,57	20,42	0,25	0,40
Itraconazol	1,02	0,47	0,70	2,30	6,07	1,97	1,44	2,48	1,80	0,53	0,72*
Micafungina				1,01	11,74	10,49	14,01	13,17	16,88	0,89*	0,83
Posaconazol									4,14		
Voriconazol (EV + VO)	11,10	13,25	8,82	8,71	14,80	10,92	18,97	10,72	12,10	0,15	0,62
Voriconazol EV	4,78	3,42	5,16	4,61	8,35	5,92	9,16	7,02	8,39	0,80*	0,93*
Voriconazol VO	6,31	9,83	3,66	4,10	6,45	5,00	9,81	3,70	3,71	-0,30	0,77*
DOT por 1000 pacientes-dia											
Anfotericina B (lipos + desox)	6,55	8,50	8,48	10,82	8,06	7,50	9,01	7,69	9,00	0,23	
Anfotericina B lipossomal	5,89	7,01	6,86	9,59	7,63	6,87	8,58	6,80	7,61	0,27	
Anfotericina B desoxicolato	0,66	1,49	1,61	1,24	0,42	0,63	0,43	0,89	1,39	-0,23	
Anidulafungina			3,54	2,65	3,37	2,98	2,80	2,02	3,09	-0,39	
Caspofungina	12,71	15,37	11,31	16,52	11,18	11,84	10,02	8,28	6,10	-0,82*	
Fluconazol (EV + VO)	72,20	71,97	77,73	57,35	67,71	68,65	63,67	63,08	59,13	-0,68	
Fluconazol EV	44,23	39,67	36,51	31,90	32,81	34,71	32,87	30,89	31,54	-0,83*	
Fluconazol VO	27,97	32,30	41,22	25,45	34,91	33,94	30,81	32,20	27,59	-0,18	
Itraconazol	0,64	0,52	0,85	2,59	1,21	1,72	1,69	2,93	2,05	0,77*	
Micafungina				1,58	15,16	12,10	15,02	13,83	17,77	0,60	
Posaconazol									1,31		
Voriconazol (EV + VO)	18,93	13,60	13,21	14,26	20,71	17,76	25,10	16,09	15,65	0,27	
Voriconazol EV	7,15	4,79	7,20	7,21	10,74	8,77	11,61	9,68	10,15	0,80*	
Voriconazol VO	11,78	8,80	6,00	7,06	9,96	8,99	13,50	6,42	5,50	-0,30	

^s Correlação para medir possíveis tendências do DDD e DOT no decorrer do tempo. ^{ss} Correlação anual entre os valores de DDD e DOT por droga. * Valores de $p < 0,05$ para teste de nulidade do coeficiente de correlação de Spearman. EV: via endovenosa; VO: via oral; lipos: lipossomal; desox: desoxicolato.

Figura 1. Medidas de Dose Diária Definida e Dias de Terapia de antifúngicos por 1000 pacientes-dia

Os resultados obtidos na correlação entre DDD e DOT trimestral foram semelhantes aos encontrados na análise anual, mostrando também uma correlação positiva entre essas medidas.

Na tabela 6 tem-se a comparação entre as medidas trimestrais de DDD e DOT, independente do momento e na figura 2 as medidas trimestrais do consumo de antifúngicos.

Nota-se na figura 2 que as medidas trimestrais apresentam oscilações no decorrer do ano, mas as tendências encontradas na análise anual se confirmam: a maioria das drogas com medidas próximas de DDD e DOT, havendo um pico no DDD do itraconazol no segundo trimestre de 2012 e posaconazol com DDD superior ao DOT. As correlações entre medidas de DDD e DOT se mantêm altas, variando de 0,54 para o fluconazol oral até o valor de 1,00 para a caspofungina. O posaconazol, apesar de apresentar um coeficiente de correlação alto, observou-se apenas três medidas referentes aos trimestres de 2016. Os detalhes da comparação entre as medidas trimestrais de DDD e DOT podem ser vistos no apêndice 2.

Tabela 6. Correlação entre as medidas trimestrais de consumo de antifúngicos por meio de Dose Diária Definida e Dias de Terapia (N=36 trimestres de 2008 a 2016)

Antifúngicos	Rho*	Valor-p
Anfotericina B (lipos + desox)	0,84	<0,001
Anfotericina B lipossomal	0,86	<0,001
Anfotericina B desoxicolato	0,79	<0,001
Anidulafungina	1,00	<0,001
Caspofungina	0,95	<0,001
Fluconazol (EV + VO)	0,71	<0,001
Fluconazol EV	0,93	<0,001
Fluconazol VO	0,54	0,001
Itraconazol	0,71	<0,001
Micafungina	0,88	<0,001
Posaconazol	1,00	0,333
Voriconazol (EV + VO)	0,86	<0,001
Voriconazol EV	0,96	<0,001
Voriconazol VO	0,87	<0,001

* Correlação trimestral entre os valores de DDD e DOT por droga.

Figura 2. Medidas trimestrais de Dose Diária Definida e Dias de Terapia de antifúngicos por 1000 pacientes-dia

Na clínica médica cirúrgica, a tabela 7 mostra que houve aumento significativo nos consumos de itraconazol ($\rho_{DDD}=0,73$ e $\rho_{DOT}=0,88$) e micafungina ($\rho_{DDD}=1,00$ e $\rho_{DOT}=1,00$), medidos tanto pelo DDD, quanto pelo DOT. O voriconazol endovenoso ainda teve variação significativa no decorrer do tempo quando observado seus valores de DOT ($\rho_{DOT}=0,90$). Não houve consumo de posaconazol no período do estudo nesta unidade.

A figura 3 mostra que os valores de DDD estiveram maiores do que DOT para anfotericina B lipossomal e levemente maiores para caspofungina e fluconazol endovenoso. As medidas de DOT estiveram maiores do que as DDD para o fluconazol via oral e para o voriconazol. O itraconazol oscilou, tendo períodos em que o DDD era mais alto e momentos em que o DOT era mais alto. Tanto o fluconazol via oral, quanto o itraconazol possuem medidas discrepantes, que parecem ter um comportamento diferente das demais, nos anos de 2013 e 2012, respectivamente. O itraconazol apresentou um pico de consumo em DDD em 2012 e o fluconazol oral apresentou uma baixa de consumo no ano de 2013.

Quanto à relação entre as medidas de DDD e DOT, os coeficientes de correlação foram todos positivos e variaram de 0,27 para o fluconazol, a 1,00 para anidulafungina, caspofungina, micafungina e voriconazol via oral, sendo a maioria das associações significativas (Tabela 7).

Tabela 7. Dose Diária Definida e Dias de Terapia de antifúngicos por 1000 pacientes-dia, Clínica Médica e Cirúrgica

Droga \ Período	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Rho [§]	Rho ^{§§}
DDD por 1000 pacientes-dia											
Anfotericina B (lipos + desox)	14,11	10,53	14,22	16,57	7,53	6,64	19,25	25,20	25,31	0,57	0,72*
Anfotericina B lipossomal	13,82	8,43	11,85	15,41	7,22	6,17	18,88	25,17	23,64	0,52	0,93*
Anfotericina B desoxicolato	0,29	2,10	2,37	1,16	0,31	0,46	0,38	0,03	1,67	-0,20	0,83*
Anidulafungina			0,34	0,89	2,08	2,12	1,51	1,23	1,40	0,36	1,00*
Caspofungina	6,24	10,34	7,71	9,51	8,72	7,26	5,48	5,71	4,85	-0,68	1,00*
Fluconazol (EV + VO)	39,52	38,97	35,72	30,30	35,35	27,47	38,78	32,87	38,32	-0,40	0,27
Fluconazol EV	28,98	28,84	23,84	21,31	22,66	25,35	26,73	21,13	26,92	-0,37	0,95*
Fluconazol VO	10,54	10,13	11,88	8,99	12,70	2,12	12,04	11,73	11,40	0,23	0,83*
Itraconazol	0,66	0,40	0,62	0,70	3,41	0,69	1,50	2,23	2,19	0,73*	0,62
Micafungina				0,32	2,05	3,32	4,23	4,61	8,18	1,00*	1,00*
Voriconazol (EV + VO)	2,04	6,05	2,80	2,90	3,56	3,15	3,02	3,31	5,32	0,42	0,95*
Voriconazol EV	0,89	1,87	2,01	1,26	1,75	1,86	1,72	1,76	3,87	0,33	0,58
Voriconazol VO	1,15	4,18	0,78	1,64	1,81	1,29	1,31	1,55	1,44	0,08	1,00*
DOT por 1000 pacientes-dia											
Anfotericina B (lipos + desox)	2,83	3,57	3,90	3,21	1,28	1,36	2,80	4,02	3,99	0,23	
Anfotericina B lipossomal	2,63	2,10	2,28	2,53	1,07	1,07	2,58	3,56	2,95	0,38	
Anfotericina B desoxicolato	0,20	1,47	1,62	0,68	0,21	0,29	0,22	0,46	1,04	0,02	
Anidulafungina			0,33	0,86	1,96	1,99	1,42	1,13	1,30	0,36	
Caspofungina	5,92	10,34	7,57	9,22	7,89	7,03	5,31	5,52	4,72	-0,68	
Fluconazol (EV + VO)	41,67	42,73	43,78	36,13	43,94	42,91	47,69	40,58	44,18	0,40	
Fluconazol EV	25,14	25,74	21,03	19,06	20,06	23,44	24,50	19,17	24,02	-0,32	
Fluconazol VO	16,53	17,00	22,75	17,07	23,88	19,47	23,19	21,41	20,16	0,52	
Itraconazol	0,49	0,47	0,81	0,95	0,68	0,86	1,79	2,74	2,47	0,88*	
Micafungina				0,42	2,54	3,47	4,36	4,70	8,29	1,00*	
Voriconazol (EV + VO)	3,05	5,61	3,61	4,28	5,74	5,41	4,90	5,41	6,59	0,58	
Voriconazol EV	1,13	2,27	2,43	1,61	2,63	3,23	2,65	2,74	4,33	0,90*	
Voriconazol VO	1,92	3,33	1,18	2,67	3,11	2,18	2,25	2,67	2,26	0,08	

[§] Correlação para medir possíveis tendências do DDD e DOT no decorrer do tempo. ^{§§} Correlação entre os valores de DDD e DOT por droga.* Valores de p<0,05 para teste de nulidade do coeficiente de correlação de Spearman. EV: via endovenosa; VO: via oral; lipos: lipossomal; desox: desoxicolato.

Figura 3. Medidas de Dose Diária Definida e Dias de Terapia de antifúngicos por 1000 pacientes-dia, Clínica Médica e Cirúrgica

A tabela 8 mostra que na ONCO houve redução significativa no decorrer do tempo apenas no consumo de fluconazol endovenoso, tanto do DDD ($\rho_{\text{DDD}} = -0,70$), quanto pelo DOT ($\rho_{\text{DOT}} = -0,87$).

A figura 4 mostra que os valores de DDD estiveram maiores do que DOT para anfotericina B lipossomal e levemente maiores para fluconazol endovenoso. As medidas de DOT estiveram maiores do que as DDD para micafungina e para o voriconazol endovenoso.

Quanto à relação entre as medidas de DDD e DOT, os coeficientes de correlação foram todos positivos e variaram de 0,52 para o fluconazol oral a 1,00 para anfotericina B (lipossomal + desoxicolato), anfotericina B lipossomal, anidulafungina e micafungina, sendo a maioria das associações significativas (Tabela 8).

Tabela 8. Dose Diária Definida e Dias de Terapia de antifúngicos por 1000 pacientes-dia, Oncologia

Droga \ Período	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Rho[§]	Rho^{§§}
DDD por 1000 pacientes-dia											
Anfotericina B (lipos +desox)	132,69	46,86	248,87	358,95	259,67	86,71	190,99	90,22	229,39	0,05	1,00*
Anfotericina B lipossomal	132,69	44,69	245,98	356,24	259,67	86,71	190,99	90,22	228,85	0,05	1,00*
Anfotericina B desoxicolato	0,00	2,17	2,89	2,72	0,00	0,00	0,00	0,00	0,54	-0,40	0,80
Anidulafungina			9,75	16,73	3,56	11,63	15,22	7,06	12,54	0,04	1,00*
Caspofungina	46,85	16,46	29,25	61,83	19,52	28,15	40,00	19,13	7,34	-0,45	0,98*
Fluconazol (EV + VO)	270,53	208,52	474,89	257,95	318,02	213,98	196,70	299,34	250,23	-0,18	0,68
Fluconazol EV	192,27	143,36	249,45	163,33	183,64	165,28	71,74	121,68	109,82	-0,70*	0,87*
Fluconazol VO	78,26	65,16	225,44	94,62	134,38	48,70	124,96	177,66	140,41	0,38	0,52
Itraconazol	7,81	0,57	1,29	14,95	3,74	0,19	2,75	6,00	1,10	-0,18	0,87*
Micafungina				9,88	69,59	23,71	46,70	37,00	56,61	0,37	1,00*
Posaconazol									44,41		
Voriconazol (EV + VO)	77,31	82,64	89,22	87,05	106,80	60,09	125,51	63,42	62,08	-0,25	0,78*
Voriconazol EV	31,74	5,38	46,82	45,24	51,01	21,94	45,22	44,41	34,18	0,12	0,93*
Voriconazol VO	45,57	77,25	42,40	41,81	55,78	38,15	80,29	19,01	27,91	-0,50	0,93*
DOT por 1000 pacientes-dia											
Anfotericina B (lipos +desox)	21,92	9,63	42,13	62,47	48,58	12,98	29,86	13,21	36,03	0,05	
Anfotericina B lipossomal	21,92	8,11	40,10	61,07	48,58	12,98	29,86	13,21	35,65	0,05	
Anfotericina B desoxicolato	0,00	1,52	2,02	1,39	0,00	0,00	0,00	0,00	0,38	-0,80	
Anidulafungina			9,38	15,97	3,28	11,25	14,86	6,53	11,63	0,04	
Caspofungina	41,99	16,46	28,88	60,82	18,35	27,01	39,13	18,52	7,10	-0,40	
Fluconazol (EV + VO)	263,89	216,19	403,24	229,98	237,08	301,67	177,32	275,39	234,44	-0,07	
Fluconazol EV	161,78	122,47	173,84	102,00	108,57	98,96	46,88	80,08	80,29	-0,87*	
Fluconazol VO	102,11	93,72	229,40	127,98	128,51	202,72	130,43	195,31	154,15	0,52	
Itraconazol	4,12	0,63	1,10	13,56	0,75	0,38	3,19	7,06	1,21	0,10	
Micafungina				18,63	93,41	27,38	52,46	38,18	59,97	0,37	
Posaconazol									13,29		
Voriconazol (EV + VO)	130,10	85,23	146,06	145,59	150,60	103,61	172,46	95,57	86,56	-0,07	
Voriconazol EV	44,05	8,74	72,30	72,23	67,30	34,29	57,25	60,88	45,09	0,08	
Voriconazol VO	86,05	76,49	73,77	73,37	83,30	69,32	115,22	34,69	41,47	-0,53	

[§] Correlação para medir possíveis tendências do DDD e DOT no decorrer do tempo. ^{§§} Correlação entre os valores de DDD e DOT por droga. * Valores de $p < 0,05$ para teste de nulidade do coeficiente de correlação de Spearman. EV: via endovenosa; VO: via oral; lipos: lipossomal; desox: desoxicolato.

Figura 4. Medidas de Dose Diária Definida e Dias de Terapia de antifúngicos por 1000 pacientes-dia, Oncologia

Na tabela 9 nota-se que na unidade de TMO houve redução significativa no decorrer do tempo no consumo de anfotericina B desoxicolato ($\rho_{DDD} = -0,84$ e $\rho_{DOT} = -0,84$) e de caspofungina ($\rho_{DDD} = -0,73$ e $\rho_{DOT} = -0,73$). Para os demais antifúngicos não se detectou variação significativa no consumo no decorrer do tempo.

A figura 5 mostra que os valores de DDD estiveram maiores do que DOT para anfotericina B lipossomal e levemente maiores para fluconazol via endovenosa. As medidas de DOT estiveram maiores do que as de DDD para a micafungina e o voriconazol, principalmente endovenoso.

Quanto à relação entre as medidas de DDD e DOT, todos os coeficientes foram positivos, variando de 0,43 para o fluconazol via oral a 1,00 para anfotericina B desoxicolato, anidulafungina, caspofungina e voriconazol oral, sendo a maioria dos coeficientes significativos (Tabela 9).

Tabela 9. Dose Diária Definida e Dias de Terapia de antifúngicos por 1000 pacientes-dia, Transplante de medula óssea

Droga \ Período	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Rho[§]	Rho^{§§}
DDD por 1000 pacientes-dia											
Anfotericina B (lipos + desox)	359,07	498,37	556,00	579,90	792,21	35,54	138,18	276,77	299,21	-0,50	0,97*
Anfotericina B lipossomal	351,37	484,21	551,40	579,90	791,13	35,54	138,18	276,77	299,21	-0,50	0,97*
Anfotericina B desoxicolato	7,69	14,16	4,60	0,00	1,08	0,00	0,00	0,00	0,00	-0,84*	1,00
Anidulafungina			67,69	6,25	17,42	0,00	20,78	0,00	0,00	-0,67	1,00
Caspofungina	99,64	116,95	46,74	49,96	8,18	19,40	63,95	17,94	0,00	-0,73*	1,00*
Fluconazol (EV + VO)	504,94	695,49	620,06	705,89	221,21	343,08	710,23	864,64	625,67	0,33	0,47
Fluconazol EV	370,74	592,67	489,12	535,52	96,21	272,80	298,16	482,23	382,35	-0,32	0,97*
Fluconazol VO	134,20	102,82	130,94	170,37	125,00	70,27	412,07	382,40	243,32	0,52	0,43
Itraconazol	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,83	0,00	0,00	0,00		
Micafungina				15,22	359,85	137,65	125,50	169,63	191,18	0,37	0,83
Posaconazol									87,34		
Voriconazol (EV + VO)	313,73	266,60	174,46	92,51	242,42	252,07	121,90	164,97	106,51	-0,63	0,88*
Voriconazol EV	91,11	80,28	83,00	65,96	161,74	175,37	85,13	63,03	47,24	-0,37	0,83*
Voriconazol VO	222,62	186,32	91,46	26,54	80,68	76,70	36,77	101,95	59,27	-0,53	1,00*
DOT por 1000 pacientes-dia											
Anfotericina B (lipos + desox)	85,28	105,05	104,75	110,85	137,88	6,63	71,94	52,45	82,89	-0,53	
Anfotericina B lipossomal	79,89	95,14	101,53	110,85	137,12	6,63	71,94	52,45	82,89	-0,38	
Anfotericina B desoxicolato	5,39	9,91	3,22	0,00	0,76	0,00	0,00	0,00	0,00	-0,84*	
Anidulafungina			67,69	5,46	17,42	0,00	19,18	0,00	0,00	-0,67	
Caspofungina	97,85	116,95	45,93	48,40	6,06	19,07	62,35	16,92	0,00	-0,73*	
Fluconazol (EV + VO)	420,11	614,47	397,26	536,30	140,91	427,86	384,49	536,38	362,75	-0,30	
Fluconazol EV	259,43	492,57	272,36	336,46	59,09	165,84	155,08	268,19	203,21	-0,47	
Fluconazol VO	160,68	121,90	124,90	199,84	81,82	262,02	229,42	268,19	159,54	0,45	
Itraconazol	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,66	0,00	0,00	0,00		
Micafungina				30,44	502,27	258,71	179,86	213,20	237,97	0,09	
Posaconazol									35,65		
Voriconazol (EV + VO)	605,92	324,08	322,32	174,86	343,18	429,52	150,28	273,27	169,34	-0,62	
Voriconazol EV	175,94	142,72	162,77	125,68	195,45	283,58	89,53	93,91	88,24	-0,55	
Voriconazol VO	429,98	181,37	159,55	49,18	147,73	145,94	60,75	179,36	81,11	-0,53	

[§] Correlação para medir possíveis tendências do DDD e DOT no decorrer do tempo. ^{§§} Correlação entre os valores de DDD e DOT por droga. * Valores de $p < 0,05$ para teste de nulidade do coeficiente de correlação de Spearman. EV: via endovenosa; VO: via oral; lipos: lipossomal; desox: desoxicolato.

Figura 5. Medidas de Dose Diária Definida e Dias de Terapia de antifúngicos por 1000 pacientes-dia, Transplante de medula óssea

Na tabela 10 nota-se que na unidade de TX houve redução significativa no decorrer do tempo no consumo de anidulafungina ($\rho_{DDD} = -0,90$ e $\rho_{DOT} = -0,90$) e fluconazol, especialmente via oral ($\rho_{DOT} = -0,83$). Houve aumento significativo no consumo de itraconazol ($\rho_{DOT} = 0,69$).

A figura 6 mostra que os valores de DDD estiveram maiores do que DOT para anfotericina B lipossomal. As medidas de DOT estiveram maiores do que o DDD para o fluconazol e o voriconazol, principalmente via oral.

Quanto à relação entre as medidas de DDD e DOT, todos os coeficientes foram positivos, variando de 0,54 para o itraconazol a 1,00 para anidulafungina, caspofungina, micafungina e voriconazol endovenoso, sendo a maioria dos coeficientes significativos (Tabela 10).

Tabela 10. Dose Diária Definida e Dias de Terapia de antifúngicos por 1000 pacientes-dia, Transplante de órgãos sólidos

Droga \ Período	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Rho [§]	Rho ^{§§}
DDD por 1000 pacientes-dia											
Anfotericina B (lipos + desox)	8,94	57,87	89,02	140,33	54,48	345,06	115,39	79,24	14,67	0,17	0,97*
Anfotericina B lipossomal	8,94	49,71	84,82	124,13	46,53	325,97	107,76	78,94	0,00	0,03	0,98*
Anfotericina B desoxicolato	0,00	8,16	4,21	16,20	7,96	19,09	7,63	0,30	14,67	0,25	0,88*
Anidulafungina			8,34	4,00	0,17	0,00	0,00	0,00	0,00	-0,90*	1,00
Caspofungina	6,00	12,85	1,31	2,23	0,24	2,01	0,31	0,00	5,75	-0,51	1,00*
Fluconazol (EV + VO)	155,47	196,47	208,25	159,27	201,02	64,40	184,04	107,18	88,30	-0,50	0,87*
Fluconazol EV	52,63	44,61	49,56	56,37	63,11	48,01	102,46	67,28	34,91	0,15	0,95*
Fluconazol VO	102,84	151,86	158,69	102,90	137,91	16,38	81,58	39,90	53,39	-0,68	0,88*
Itraconazol	1,94	0,00	0,00	25,85	59,06	38,36	5,96	14,79	34,91	0,56	0,54
Micafungina				0,00	17,89	21,86	24,74	31,20	20,53	0,66	1,00*
Voriconazol (EV + VO)	12,30	3,30	1,39	4,84	7,17	13,12	47,03	16,41	0,00	0,20	0,98*
Voriconazol EV	3,88	0,62	1,39	0,00	3,71	10,23	8,25	4,14	0,00	0,16	1,00*
Voriconazol VO	8,41	2,68	0,00	4,84	3,46	2,89	38,78	12,27	0,00	0,10	0,96*
DOT por 1000 pacientes-dia											
Anfotericina B (lipos + desox)	1,94	16,06	17,83	31,19	12,82	45,54	16,49	14,63	8,21	0,00	
Anfotericina B lipossomal	1,94	10,71	14,88	20,85	7,59	37,12	13,90	10,89	0,00	-0,03	
Anfotericina B desoxicolato	0,00	5,35	2,94	10,34	5,23	8,41	2,60	3,74	8,21	0,25	
Anidulafungina			7,85	3,84	0,17	0,00	0,00	0,00	0,00	-0,90*	
Caspofungina	5,82	12,85	1,31	2,17	0,17	1,81	0,31	0,00	4,11	-0,51	
Fluconazol (EV + VO)	251,08	322,98	327,12	174,45	289,74	131,83	153,31	112,63	88,30	-0,83*	
Fluconazol EV	51,12	42,47	40,24	54,70	58,56	37,95	77,72	66,47	32,85	0,07	
Fluconazol VO	199,96	280,51	286,88	119,75	231,18	93,88	75,58	46,16	55,44	-0,83*	
Itraconazol	1,08	0,00	0,00	32,02	11,81	30,69	6,26	16,41	43,12	0,69*	
Micafungina				0,00	19,24	23,10	25,19	32,02	20,53	0,66	
Voriconazol (EV + VO)	22,65	3,93	1,47	8,84	10,12	16,99	56,19	26,65	0,00	0,12	
Voriconazol EV	5,82	1,25	1,47	0,00	4,72	11,38	11,30	8,29	0,00	0,16	
Voriconazol VO	16,82	2,68	0,00	8,84	5,40	5,61	44,89	18,37	0,00	0,12	

[§] Correlação para medir possíveis tendências do DDD e DOT no decorrer do tempo. ^{§§} Correlação entre os valores de DDD e DOT por droga. * Valores de $p < 0,05$ para teste de nulidade do coeficiente de correlação de Spearman. EV: via endovenosa; VO: via oral; lipos: lipossomal; desox: desoxicolato.

Figura 6. Medidas de Dose Diária Definida e Dias de Terapia de antifúngicos por 1000 pacientes-dia, Transplante de órgãos sólidos

A tabela 11 mostra as variações no consumo de antifúngicos no decorrer do tempo na UTIA, onde observa-se que houve aumento significativo no consumo de anfotericina B lipossomal ($\rho_{DDD}= 0,75$), micafungina ($\rho_{DDD}= 0,94$ e $\rho_{DOT}= 0,94$), voriconazol endovenoso ($\rho_{DDD}= 0,85$ e $\rho_{DOT}= 0,73$) e itraconazol ($\rho_{DOT}= 0,86$). Houve redução significativa no consumo de caspofungina ($\rho_{DOT}= -0,70$) e de fluconazol ($\rho_{DDD}= -0,90$ e $\rho_{DOT}= -0,93$).

A figura 7 mostra que os valores de DDD estiveram maiores do que DOT para anfotericina B lipossomal e levemente maiores para caspofungina e fluconazol endovenoso. As medidas de DOT estiveram maiores do que as de DDD para o voriconazol, principalmente via oral.

Quanto à relação entre as medidas de DDD e DOT, apenas o coeficiente de correlação da anfotericina B desoxicolato não foi significativo e todos os coeficientes foram positivos, variando de 0,47 a 1,00 para anidulafungina e micafungina (Tabela 11).

Tabela 11. Dose Diária Definida e Dias de Terapia de antifúngicos por 1000 pacientes-dia, Unidade de Terapia Intensiva Adulto

Droga \ Período	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Rho^s	Rho^{ss}
DDD por 1000 pacientes-dia											
Anfotericina B (lipos + desox)	131,60	239,40	118,30	211,74	194,16	274,55	273,51	272,40	266,23	0,68	0,82*
Anfotericina B lipossomal	123,75	237,54	115,08	208,29	192,75	270,37	271,78	272,23	262,55	0,75*	0,73*
Anfotericina B desoxicolato	7,86	1,85	3,22	3,44	1,41	4,18	1,73	0,17	3,68	-0,32	0,47
Anidulafungina			33,79	20,04	28,42	13,49	9,97	10,51	22,04	-0,54	1,00*
Caspofungina	73,36	79,43	65,69	99,11	75,75	75,13	46,92	42,85	37,34	-0,65	0,95*
Fluconazol (EV + VO)	214,79	178,17	213,44	159,59	171,09	158,80	160,73	135,13	128,77	-0,90*	0,93*
Fluconazol EV	200,45	155,34	174,72	134,97	150,74	155,97	147,24	123,01	116,59	-0,80*	0,93*
Fluconazol VO	14,34	22,82	38,72	24,62	20,35	2,84	13,49	12,12	12,18	-0,67	0,75*
Itraconazol	0,20	0,00	0,45	0,90	0,00	3,35	0,64	1,49	1,62	0,71	0,79*
Micafungina				3,74	42,79	65,69	78,82	77,83	89,11	0,94*	1,00*
Posaconazol									6,99		
Voriconazol (EV + VO)	16,79	20,07	22,21	15,61	38,96	19,46	70,06	31,65	46,11	0,67	0,88*
Voriconazol EV	14,09	10,06	15,77	11,87	28,67	16,03	49,20	28,89	40,71	0,85*	0,95*
Voriconazo VO	2,70	10,01	6,44	3,74	10,30	3,43	20,86	2,76	5,41	0,10	0,97*
DOT por 1000 pacientes-dia											
Anfotericina B (lipos + desox)	29,56	40,41	22,44	43,01	29,24	44,00	44,22	38,92	35,68	0,30	
Anfotericina B lipossomal	24,16	39,76	21,17	41,38	28,50	41,54	43,00	36,08	33,18	0,37	
Anfotericina B desoxicolato	5,40	0,65	1,26	1,63	0,74	2,47	1,21	2,83	2,49	0,20	
Anidulafungina			32,08	18,49	25,95	12,41	9,33	9,69	20,96	-0,54	
Caspofungina	70,52	79,43	63,80	95,40	65,49	72,05	44,78	40,71	35,59	-0,70*	
Fluconazol (EV + VO)	203,89	191,49	229,23	147,70	171,25	147,34	136,63	118,99	117,67	-0,93*	
Fluconazol EV	172,46	140,88	148,32	124,04	127,84	126,76	118,83	100,57	98,21	-0,93*	
Fluconazol VO	31,43	50,61	80,92	23,66	43,41	20,57	17,80	18,41	19,46	-0,78*	
Itraconazol	0,20	0,00	0,45	1,20	0,00	1,08	0,85	1,42	2,00	0,86*	
Micafungina				4,04	48,35	68,12	79,60	78,95	90,73	0,94*	
Posaconazol									2,33		
Voriconazol (EV + VO)	25,24	20,95	25,41	21,94	48,43	24,35	79,17	40,41	49,31	0,67	
Voriconazol EV	20,13	12,14	17,48	16,60	33,94	18,96	56,67	35,86	42,16	0,73*	
Voriconazo VO	5,11	8,81	7,93	5,33	14,50	5,39	22,50	4,55	7,15	0,02	

^s Correlação para medir possíveis tendências do DDD e DOT no decorrer do tempo. ^{ss} Correlação entre os valores de DDD e DOT por droga. * Valores de p<0,05 para teste de nulidade do coeficiente de correlação de Spearman. EV: via endovenosa; VO: via oral; lipos: lipossomal; desox: desoxicolato.

Figura 7. Medidas de Dose Diária Definida e Dias de Terapia de antifúngicos por 1000 pacientes-dia, Unidade de terapia intensiva adulto

A tabela 12 e a figura 8 mostram as variações no decorrer do tempo no consumo de antifúngicos na PED, observa-se que houve redução significativa no consumo de fluconazol (endovenoso + oral) DOT ($\rho_{\text{DOT}} = -0,77$).

Na PED, durante todo o período de estudo não houve consumo de posaconazol. Também não houve consumo de anfotericina B desoxicolato nos anos de 2008, 2011 e 2013 a 2016 e não houve consumo de anidulafungina nos anos de 2011 a 2014 e 2016. Não houve consumo de caspofungina em 2016, de itraconazol em 2014 e 2016 e de micafungina em 2011 (Tabela 12).

Tabela 12. Dias de Terapia de antifúngicos por 1000 pacientes-dia, Pediatria

Droga \ Período	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Rho^s
DOT por 1000 pacientes-dia										
Anfotericina B (lipos + desox)	5,70	26,23	20,25	21,43	21,60	22,75	13,28	5,39	2,78	-0,48
Anfotericina B lipossomal	5,70	25,21	19,77	21,43	21,28	22,75	13,28	5,39	2,78	-0,50
Anfotericina B desoxicolato	0,00	1,02	0,47	0,00	0,32	0,00	0,00	0,00	0,00	
Anidulafungina			1,66	0,00	0,00	0,00	0,00	2,74	0,00	
Caspofungina	4,79	17,82	7,34	16,99	6,56	1,80	1,07	7,31	0,00	0,43
Fluconazol (EV + VO)	41,59	73,84	66,42	53,81	43,31	26,34	31,06	34,46	16,95	-0,77*
Fluconazol EV	28,37	34,37	50,44	35,23	39,55	16,46	16,60	29,80	13,12	-0,53
Fluconazol VO	13,21	39,47	15,98	18,58	3,76	9,88	14,46	4,66	3,83	-0,60
Itraconazol	0,13	3,31	4,14	4,10	6,45	1,00	0,00	0,18	0,00	0,07
Micafungina				0,00	15,37	15,96	11,72	5,39	4,12	-0,90
Voriconazol (EV + VO)	30,31	39,34	35,05	41,27	44,60	37,02	18,75	11,79	12,35	-0,53
Voriconazol EV	13,08	21,01	14,09	20,52	26,87	14,07	13,58	6,76	11,97	-0,52
Voriconazol VO	17,23	18,33	20,96	20,75	17,73	22,95	5,18	5,03	0,38	-0,53

^s Correlação para medir possíveis tendências do DOT no decorrer do tempo.* Valores de $p < 0,05$ para teste de nulidade do coeficiente de correlação de Spearman. EV: via endovenosa; VO: via oral; lipos: lipossomal; desox: desoxicolato.

Figura 8. Medidas de Dias de Terapia de antifúngicos por 1000 pacientes-día, Pediatría

Na tabela 13 observamos que na UTIN não houve consumo de anidulafungina, caspofungina, itraconazol, posaconazol ou voriconazol durante todo o período do estudo. A micafungina foi consumida apenas em 2016. Dos demais antifúngicos o único que foi consumido de 2008 a 2016, sem interrupções, foi o fluconazol, representado especialmente pela via endovenosa.

Nota-se pela tabela 13 e figura 9 que houve aumento significativo no decorrer do tempo no consumo de fluconazol endovenoso ($\rho_{DOT}=0,82$). Para os demais antifúngicos, não houve variação significativa no decorrer do tempo.

Tabela 13. Dias de Terapia de antifúngicos por 1000 pacientes-dia, Unidade de terapia intensiva neonatal

Droga \ Período	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Rho ^s
DOT por 1000 pacientes-dia										
Anfotericina B (lipos + desox)	1,90	3,28	4,15	2,63	0,41	0,00	1,11	3,22	6,56	0,05
Anfotericina B lipossomal	0,92	2,73	2,51	0,00	0,00	0,00	0,00	0,55	2,08	-0,33
Anfotericina B Desoxicolato	0,99	0,56	1,63	2,63	0,41	0,00	1,11	2,67	4,48	0,45
Fluconazol (EV + VO)	0,72	0,62	0,31	1,58	0,81	1,43	1,11	2,57	6,88	0,82*
Fluconazol EV	0,72	0,62	0,25	1,52	0,81	1,43	1,11	2,57	6,82	0,82*
Fluconazol VO	0,00	0,00	0,06	0,06	0,00	0,00	0,00	0,00	0,05	-0,03
Micafungina				0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,41	

^s Correlação para medir possíveis tendências do DOT no decorrer do tempo.* Valores de $p < 0,05$ para teste de nulidade do coeficiente de correlação de Spearman. EV: via endovenosa; VO: via oral; lipos: lipossomal; desox: desoxicolato.

Período - ANFOTERICINA B

Período - FLUCONAZOL

Figura 9. Medidas de Dias de Terapia de antifúngicos por 1000 pacientes-dia, Unidade de terapia intensiva neonatal

A tabela 14 mostra que houve diferença significativa entre o consumo nas diferentes unidades de internação para todos os antifúngicos estudados, seja por medidas de DDD ou de DOT. O consumo de posaconazol não entrou nas análises por ter somente uma medida em 2016.

Ao comparar a CMC com a ONCO, detectou-se diferenças significativas nos consumos de: anfotericina B lipossomal (Valor- $p_{DDD}=0,002$ e valor- $p_{DOT}=0,002$), anidulafungina (Valor- $p_{DDD}=0,009$ e valor- $p_{DOT}=0,009$), caspofungina (Valor- $p_{DDD}=0,007$ e valor- $p_{DOT}=0,007$), fluconazol (Valor- $p_{DDD}=0,002$ e valor- $p_{DOT}=0,002$), micafungina (Valor- $p_{DDD}=0,020$ e valor- $p_{DOT}=0,020$) e voriconazol (Valor- $p_{DDD}=0,002$ e valor- $p_{DOT}=0,002$). Nas figuras 10 e 11 observa-se que para todas essas drogas, o consumo na ONCO foi maior do que na CMC.

Ao comparar a CMC com a unidade de TMO, detectou-se diferença nos consumos de antifúngicos anfotericina B lipossomal (Valor- $p_{DDD}=0,002$ e valor- $p_{DOT}=0,002$), fluconazol (Valor- $p_{DDD}=0,002$ e valor- $p_{DOT}=0,002$), itraconazol (Valor- $p_{DDD}=0,006$ e valor- $p_{DOT}=0,008$), micafungina (Valor- $p_{DDD}=0,020$ e valor- $p_{DOT}=0,020$) e voriconazol (Valor- $p_{DDD}=0,002$ e valor- $p_{DOT}=0,002$). Nas figuras 10 e 11 nota-se que, para essas drogas, o consumo na unidade de TMO foi maior do que na CMC.

Quando comparada com a unidade de TX, as diferenças detectadas foram quanto ao consumo de anfotericina B (Valor- $p_{DDD}=0,045$ e valor- $p_{DOT}=0,016$) e fluconazol (Valor- $p_{DDD}=0,002$ e valor- $p_{DOT}=0,002$). Nas figuras 10 e 11 também se observa que, para essas drogas, o consumo na Unidade de TX foi maior do que na CMC.

Ao considerar a UTIA, detectou-se diferenças em relação à CMC nos consumos de anfotericina B lipossomal (Valor- $p_{DDD}=0,002$ e valor- $p_{DOT}=0,002$), anidulafungina (Valor- $p_{DDD}=0,009$ e valor- $p_{DOT}=0,009$), caspofungina (Valor- $p_{DDD}=0,002$ e valor- $p_{DOT}=0,002$), fluconazol endovenoso (Valor- $p_{DDD}=0,002$ e valor- $p_{DOT}=0,002$) e via oral (Valor- $p_{DDD}=0,035$) e voriconazol (Valor- $p_{DDD}=0,002$ e valor- $p_{DOT}=0,002$). Nas figuras 10 e 11 nota-se que, para essas drogas, o consumo na UTIA foi maior do que na CMC.

Na comparação entre a CMC com a PED considerou-se apenas os valores de DOT e detectou-se diferenças significativas nos consumos de anfotericina B (Valor- $p_{DOT}=0,004$) e voriconazol (Valor- $p_{DOT}=0,002$). Nas figuras 10 e 11 nota-se que, para essas drogas, o consumo na PED foi maior do que na CMC.

Considerando a UTIN, em relação à CMC, comparando-se os valores de DOT, detectou-se diferença no consumo de anidulafungina (Valor- $p_{DOT}=0,005$), caspofungina (Valor- $p_{DOT}=0,001$), fluconazol (Valor- $p_{DOT}=0,002$), itraconazol (Valor- $p_{DOT}=0,001$), micafungina (Valor- $p_{DOT}=0,024$) e voriconazol (Valor- $p_{DOT}=0,001$), tendo consumos menores do que a CMC em todas as drogas citadas (Figuras 10 e 11), inclusive algumas delas nem são utilizadas nessa unidade, como citado anteriormente. O antifúngico mais consumido na UTIN foi a anfotericina B, especialmente a desoxicolato, com medianas de DOT 2,63 e 1,11, respectivamente.

Tabela 14. Medianas de consumo de antifúngicos nas unidades de internação entre 2008 e 2016

Droga \ Unidade	CMC	Onco	Ped	TIAD	TMO	TX	UTIN	Valor-p*
DDD por 1000 pacientes-dia								
Anfotericina B (lipos + desox)	14,22	190,99		239,40	359,07	79,24		<0,001
Valor-p		0,002		0,002	0,002	0,045		
Anfotericina B lipossomal	13,82	190,99		237,54	351,37	78,94		<0,001
Valor-p		0,002		0,002	0,002	0,110		
Anfotericina B desoxicolato	0,46	0,00		3,22	0,00	7,96		0,012
Valor-p		0,904		0,110	0,940	0,135		
Anidulafungina (2010-2016)	1,40	11,63		20,04	6,25	0,00		0,002
Valor-p		0,009		0,009	0,995	0,568		
Caspofungina	7,26	28,15		73,36	46,74	2,01		<0,001
Valor-p		0,007		0,002	0,057	0,110		
Fluconazol (EV + VO)	35,72	257,95		160,73	625,67	159,27		<0,001
Valor-p		0,002		0,002	0,002	0,002		
Fluconazol L EV	25,35	163,33		150,74	382,35	52,63		<0,001
Valor-p		0,002		0,002	0,002	0,002		
Fluconazol VO	11,40	124,96		14,34	134,20	102,84		<0,001
Valor-p		0,002		0,035	0,002	0,002		
Itraconazol	0,70	2,75		0,64	0,00	14,79		0,001
Valor-p		0,625		0,690	0,006	0,324		
Micafungina (2011-2016)	3,78	41,85		71,76	153,64	21,20		0,001
Valor-p		0,020		0,077	0,020	0,224		
Posaconazol (2016)	0,00	44,41		6,99	87,34	0,00		-
Voriconazol (EV + VO)	3,15	82,64		22,21	174,46	7,17		<0,001
Valor-p		0,002		0,002	0,002	0,495		
Voriconazol EV	1,76	44,41		16,03	83,00	3,71		<0,001
Valor-p		0,002		0,002	0,002	0,993		
Voriconazol VO	1,44	42,40		5,41	80,68	3,46		<0,001
Valor-p		0,002		0,007	0,002	0,324		
DOT por 1000 pacientes-dia								
Anfotericina B (lipos + desox)	3,21	29,86	20,25	38,92	85,28	16,06	2,63	<0,001
Valor-p		0,002	0,016	0,002	0,002	0,016	0,943	
Anfotericina B lipossomal	2,53	29,86	19,77	36,08	82,89	10,89	0,55	<0,001

...continua

...continuação

Valor-p		0,002	0,004	0,002	0,002	0,134	0,069	
Anfotericina B desoxicolato	0,46	0,00	0,00	1,63	0,00	5,23	1,11	<0,001
Valor-p		0,745	0,100	0,045	0,966	0,028	0,434	
Anidulafungina (2010-2016)	1,30	11,25	0,00	18,49	5,46	0,00	0,00	<0,001
Valor-p		0,009	0,377	0,009	0,995	0,568	0,005	
Caspofungina	7,03	27,01	15,08	65,49	45,93	1,81	0,00	<0,001
Valor-p		0,007	0,057	0,002	0,089	0,057	0,001	
Fluconazol (EV + VO)	42,91	237,08	41,59	147,70	420,11	174,45	1,11	<0,001
Valor-p		0,002	0,984	0,002	0,002	0,002	0,002	
Fluconazol L EV	23,44	102,00	29,80	126,76	259,43	51,12	1,11	<0,001
Valor-p		0,002	0,690	0,002	0,002	0,002	0,002	
Fluconazol VO	20,16	130,43	13,21	23,66	160,68	119,75	0,00	<0,001
Valor-p		0,002	0,057	0,434	0,002	0,002	0,001	
Itraconazol	0,86	1,21	1,00	0,85	0,00	11,81	0,00	<0,001
Valor-p		0,753	1,000	0,812	0,008	0,324	0,001	
Micafungina (2011-2016)	3,91	45,32	8,56	73,54	225,58	21,82	0,00	<0,001
Valor-p		0,020	0,624	0,077	0,020	0,224	0,024	
Posaconazol (2016)	0,00	3,17	0,00	0,50	6,24	0,00	0,00	-
Voriconazol (EV + VO)	5,41	130,10	35,05	25,41	322,32	10,12	0,00	<0,001
Valor-p		0,002	0,002	0,002	0,002	0,559	0,001	
Voriconazo EV	2,63	57,25	14,07	20,13	142,72	4,72	0,00	<0,001
Valor-p		0,002	0,002	0,002	0,002	0,984	0,001	
Voriconazo VO	2,26	73,77	17,73	7,15	147,73	5,61	0,00	<0,001
Valor-p		0,002	0,028	0,002	0,002	0,276	0,001	

DDD: Dose diária definida; DOT: dias de terapia; EV: via endovenosa; VO: via oral; CMC: Clínica médica e cirúrgica; Onco: Oncologia; Ped: Pediatria; UTIA: Unidade de terapia intensiva adulto; TMO: Transplante de medula óssea; TX: Transplante de órgãos sólidos; UTIN: Unidade de terapia intensiva neonatal; lipos: lipossomal; desox: desoxicolato. * Valores de p para testes de Kruskal-Wallis. Demais valores de p para pós-testes com correção de Steel que comparam cada unidade com a Clínica médica e cirúrgica.

Ainda nas figuras 10 e 11, observa-se que a unidade de TMO foi a maior consumidora de anfotericina B lipossomal, fluconazol, micafungina e voriconazol. A unidade de TX foi a maior consumidora de anfotericina B desoxicolato e itraconazol; e a unidade de Terapia Intensiva de adultos, de anidulafungina e caspofungina.

Figura 10. Dose Diária Definida de antifúngicos por 1000 pacientes-dia por unidades de internação

Figura 11. Dias de Terapia de antifúngicos por 1000 pacientes-dia por unidades de internação

A figura 12 apresenta o gráfico demonstrativo do montante anual gasto em real (R\$) com antifúngicos ao longo dos anos de 2008 a 2016 pela nossa instituição.

*Anfotericinas representa o montante das apresentações desoxicolato e lipossomal juntas.

Figura 12. Gastos (R\$) com antifúngicos

A seguir, os resultados referentes aos casos diagnosticados com candidemia, totalizando 115 internações, ocorridas no período de 2012 a 2016. Nesta amostra foram excluídos oito casos de pacientes com idade inferior a 18 anos, sete casos de pacientes externos e dois casos com dados incompletos nos prontuários.

Na tabela 15 nota-se que a frequência de casos esteve equilibrada entre os anos do estudo e que foi composta em sua maioria por pacientes do gênero masculino (61,7%) com idades entre 26 e 100 anos, com média de 68 anos (DP: 17,9). A maioria dos pacientes veio a óbito (51,3%) e permaneceu na internação entre um e 1.003 dias com mediana de 36 dias.

Tabela 15. Perfil dos pacientes com candidemia e dados da internação

Variáveis	
Ano n(%)	
2012	19 (16,5)
2013	30 (26,1)
2014	27 (23,5)
2015	26 (22,6)
2016	13 (11,3)
Gênero n(%)	
Feminino	44 (38,3)
Masculino	71 (61,7)
Idade (anos)	
Média (DP)	68,0 (17,9)
Mediana (1º quartil – 3º quartil)	70,00 [56,00; 84,00]
Mínimo – máximo	26,0 – 100,0

...continua

...continuação

Desfecho clínico	
Alta hospitalar	56 (48,7)
Óbito intra-hospitalar	59 (51,3)
Tempo de permanência (dias)	
Média (DP)	69,8 (138,4)
Mediana (1º quartil – 3º quartil)	36,00 [21,00; 62,50]
Mínimo – máximo	1,0 – 1.003,0

DP: desvio-padrão. Variáveis categóricas apresentadas por frequências absolutas e relativas.

Entre os pacientes analisados com candidemia 13,9% (16/115) dos casos, apesar da hemocultura apresentar a presença de *Candida*, não fizeram uso de antifúngicos (Tabela 16). Desses casos, oito foram a óbito antes de se ter o resultado da hemocultura, possivelmente considerados como casos *off-therapy* pela equipe médica; outros dois casos foram a óbito três e setes dias após o resultado da hemocultura; quatro tiveram alta hospitalar antes de estar pronto o resultado da hemocultura, sendo que destes dois reinternaram uma semana após o resultado positivo; e nos outros dois casos não foram encontrados motivos específicos no prontuário para o não tratamento da candidemia.

Os antifúngicos mais consumidos foram fluconazol (42,6%, 49/115), seguido de micafungina (35,7%, 41/115) e caspofungina (24,3%, 28/115). Considerando as classes farmacológicas dos antifúngicos, as mais utilizadas foram as equinocandinas (62,6%, 72/115) (Tabela 16). Cada paciente pode ter consumido mais de um tipo de antifúngico, houve casos de troca do antifúngico durante o mesmo tratamento, e em um paciente houve combinação de dois antifúngicos administrados ao mesmo tempo (caspofungina e anfotericina B lipossomal), cuja justificativa não foi especificada no prontuário. Por conta disso, tem-se que 28,7% (33/115) dos pacientes utilizaram somente equinocandinas, 19,1% (22/115) utilizaram somente azólicos e 4,3% (5/115) utilizaram apenas anfotericina B lipossomal.

O tempo de tratamento com antifúngicos variou entre menos de um dia completo a 149 dias com mediana de 14 dias. O custo total com antifúngicos, pelos pacientes que utilizaram antifúngico, variou de R\$ 97,66 a R\$ 291.025,38 com média de R\$ 9.306,61 e mediana de R\$ 2.868,24 (Tabela 16).

Tabela 16. Uso de antifúngicos nos pacientes com candidemia

Variáveis	n(%)
Uso de antifúngicos	
Sim	99 (86,1)
Não	16 (13,9)
Antifúngicos	
Fluconazol	49 (42,6)
Voriconazol	5 (4,3)
Caspofungina	28 (24,3)
Micafungina	41 (35,7)
Anidulafungina	8 (7,0)
Anfotericina B lipossomal	21 (18,3)
Grupo de antifúngicos	
Azólicos	54 (47,0)
Equinocandinas	72 (62,6)
Anfotericina	21 (18,3)
Esquemas de tratamento	
Somente equinocandinas	33 (28,7)
Somente azólicos	22 (19,1)
Somente anfotericina	5 (4,3)
Trocou de medicamento ou combinado*	39 (33,9)
Sem uso de antifúngico	16 (13,9)
Tempo de tratamento com antifúngico (dias) ^{§§}	
Média (DP)	19,48 (21,67)
Mediana (1º quartil – 3º quartil)	14,00 (6,50; 23,50)
Mínimo – máximo	0,00 – 149,00
Custo total do tratamento com todos os antifúngicos que foram usados durante esta internação (R\$) [§]	
Média (DP)	8.011,78 (28.046,15)
Mediana (1º quartil – 3º quartil)	2.151,18 (309,28; 5.376,06)
Mínimo – máximo	0,00 – 291.025,38
Custo total do tratamento com todos os antifúngicos que foram usados durante esta internação (R\$) ^{§§}	
Média (DP)	9.306,61 (30.047,22)
Mediana (1º quartil – 3º quartil)	2.868,24 (882,60; 7.910,49)
Mínimo – máximo	97,66 – 291.025,38

§: (N=115) considerando valor zero para os pacientes que não fizeram uso de antifúngicos. §§: (n=99) desconsiderando os pacientes que não fizeram uso de antifúngicos. DP: desvio-padrão. * Apenas um paciente teve uso combinado. Variáveis categóricas apresentadas por frequências absolutas e relativas.

A tabela 17 descreve o tempo de tratamento e os custos separados por antifúngico. Nota-se que o tempo de tratamento com cada antifúngico parece ser homogêneo tendo menor mediana para o fluconazol (quatro dias) e maior para o voriconazol (16 dias), enquanto que para os demais, a mediana variou de 11 a 13 dias. As medianas de custo com antifúngicos seguiu o mesmo padrão, mas o custo médio foi maior para o consumo de anfotericina B lipossomal (R\$ 19.713,60).

Tabela 17. Tempo e custo do tratamento por antifúngico nos pacientes com candidemia de 2012 a 2016 (n = 99*)

Variável	Caspofungina (n=28)	Micafungina (n=41)	Anidulafungina (n=8)	Fluconazol (n=49)	Anfotericina B lipossomal (n=21)	Voriconazol (n=5)
Tempo de tratamento (dias) §	13,0 (5,8 - 19,0) 0,0 - 76,0	12,0 (5,0 - 20,0) 0,0 - 79,0	11,0 (4,8 - 16,5) 1,0 - 44,0	4,0 (1,0 - 11,0) 0,0 - 40,0	11,0 (7,0 - 18,0) 0,0 - 73,0	16,0 (7,0 - 17,0) 0,0 - 42,0
Custo do tratamento com o antifúngico (R\$) §§	9.174,8 (11.039,1) 4.697,5 (886,3 - 14.029,2) 606,1 - 51.132,8	2.458,1 (2.858,6) 1.079,7 (239,1 - 4.232,4) 200,1 - 11.951,0	3.783,2 (4.644,1) 2.404,9 (541,2 - 4.500,5) 334,0 - 14.108,6	644,8 (695,1) 373,1 (98,4 - 1.171,9) 93,3 - 3.358,1	19.713,6 (51.282,7) 3.474,1 (2.688,6 - 17.526,4) 1.344,3 - 239.892,6	17.565,9 (16.786,8) 12.241,7 (3.935,4 - 29.729,9) 1.699,4 - 40.222,9

§: Resultados apresentados por medianas (1º quartil – 3º quartil), valores mínimos e máximos. §§ Resultados apresentados por médias (desvio-padrão), medianas (1º quartil – 3º quartil), valores mínimos e máximos. *n = 99 equivale ao número de pacientes diagnosticados com candidemia que utilizaram antifúngicos.

A tabela 18 mostra que a espécie de *Candida* mais prevalente nas hemoculturas foi a *C. albicans* (36,5%, 42/115), seguida da *C. parapsilosis* (22,6%, 26/115) e da *C. glabrata* (21,7%, 25/115) e que em 81,7% dos casos (94/115), o tratamento empírico estava adequado após o resultado do exame de antifungograma.

Tabela 18. Dados microbiológicos das amostras dos pacientes com candidemia

Variáveis	n(%)
Tipo de <i>Candida</i> isolada na hemocultura	n (%)
<i>albicans</i>	42 (36,5)
<i>famata</i>	1 (0,9)
<i>glabrata</i>	25 (21,7)
<i>guilliermondi</i>	2 (1,7)
<i>krusei</i>	5 (4,3)
<i>parapsilosis</i>	26 (22,6)
<i>pelliculosa</i>	1 (0,9)
<i>tropicalis</i>	13 (11,3)
Antifungograma	
Anfotericina (n=112)	
Sensível	112 (100,0)
Fluconazol (n=105)	
Sensível	96 (91,4)
Resistente	3 (2,9)
<i>krusei</i>	2
<i>parapsilosis</i>	1
Intermediário	6 (5,7)
<i>glabrata</i>	4
<i>krusei</i>	1
<i>parapsilosis</i>	1
Voriconazol (n=105)	
Sensível	104 (99,0)
Intermediário (<i>parapsilosis</i>)	1 (1,0)
Caspofungina (n=11)	
Sensível	10 (90,9)
Intermediário (<i>glabrata</i>)	1 (9,1)
Anidulafungina (n=14)	
Sensível	11 (78,6)
Intermediário (<i>glabrata, krusei e parapsilosis</i>)	3 (21,4)
Antifúngico empírico adequado conforme resultado de sensibilidade do antifungograma	
Sim	94 (81,7)
Não	21 (18,3)

Variáveis categóricas apresentadas por frequências absolutas e relativas.

O tempo para início da terapia empírica com antifúngico após a coleta da hemocultura teve início dentro de 24h em apenas 44,3% dos casos (Tabela 19). Houve a troca do medicamento durante a terapia em 36,5% dos casos. A primeira opção em geral foi de fluconazol (44,4%, 44/99), caspofungina (22,2%, 22/99) ou micafungina (22,2%, 22/99) e o antifúngico mais adotado após a troca foi a micafungina (17,4%, 20/115), seguido de anfotericina B lipossomal (13%, 15/115). Na tabela 19,

também podemos observar a quantidade de casos onde a dose estava adequada conforme o protocolo institucional.

Tabela 19. Terapia empírica nos pacientes com candidemia

Variáveis	n(%)
Tempo para início da terapia empírica com antifúngico após coleta da hemocultura (horas)	
24	51 (44,3)
48	20 (17,4)
72	16 (13,9)
96	7 (6,1)
120	5 (4,3)
Sem uso de antifúngico	16 (13,9)
Troca do medicamento antifúngico durante este tratamento	
Não	57 (49,6)
Sim	42 (36,5)
Sem uso de antifúngico	16 (13,9)
Primeiro antifúngico adotado (n=99)	
Caspofungina	22 (22,2)
Micafungina	22 (22,2)
Anidulafungina	2 (2,0)
Fluconazol	44 (44,4)
Anfotericina B lipossomal	6 (6,1)
Voriconazol	3 (3,0)
Troca por	
Caspofungina	6 (5,2)
Micafungina	20 (17,4)
Anidulafungina	6 (5,2)
Fluconazol	4 (3,5)
Anfotericina B lipossomal	15 (13,0)
Voriconazol	2 (1,7)
Dose adequada conforme protocolo institucional [§]	
Caspofungina	28/28 (100,0)
Micafungina	31/41 (75,6)
Anidulafungina	5/8 (62,5)
Fluconazol	12/49 (24,5)
Anfotericina B lipossomal	20/21 (95,2)
Voriconazol	4/5 (80,0)

§ número de casos observados / número de casos em uso do antifúngico. Variáveis categóricas apresentadas por frequências absolutas e relativas.

Quanto aos antecedentes clínicos, 59,1% (68/115) tinham doenças cardíacas, 27,8% (32/115) diabetes mellitus, 23,5% (27/115) nefropatias, 22,6% (26/115) neoplasias e 19,1% (22/115) dos pacientes eram transplantados (Tabela 20).

Tabela 20. Antecedentes clínicos dos pacientes com candidemia

Variáveis	n(%)
Não transplante	93 (80,9)
Transplante	22 (19,1)
Tipo de transplante realizado	
Coração	2 (1,7)
Fígado	11 (9,6)
Medula óssea	4 (3,5)
Pulmão/coração	1 (0,9)
Rim	1 (0,9)
Rim/fígado	3 (2,6)
Doenças cardíacas	68 (59,1)
Pneumopatias	9 (7,8)
Hepatopatias	15 (13,0)
Nefropatias	27 (23,5)
Neuropatias	19 (16,5)
Doenças hematológicas	11 (9,6)
Diabetes mellitus	32 (27,8)
Neoplasias	26 (22,6)
Doenças contagiosas	4 (3,5)

Variáveis categóricas apresentadas por frequências absolutas e relativas.

A tabela 21 descreve os fatores de risco associados à candidemia durante a internação.

Tabela 21. Fatores de risco associados à candidemia

Variáveis	n(%)
Uso de antimicrobiano	113 (98,3)
Uso de droga quimioterápica	12 (10,4)
Uso de corticoide	95 (82,6)
Uso de nutrição parenteral	46 (40,0)
Presença de algum tipo de cateter venoso central	86 (74,8)
Realizou algum tipo de cirurgia	79 (68,7)
Internação na unidade de terapia intensiva	94 (81,7)
Tempo de permanência na unidade de terapia intensiva (dias) (n=94)	
Média (DP)	23,3 (23,3)
Mediana (1º quartil – 3º quartil)	15,0 (6,0 – 32,0)
Mínimo – máximo	1 – 100
Neutropenia	6 (5,2)
Uso de droga vasoativa	86 (74,8)
Uso de ventilação mecânica	82 (71,3)
Realizou hemodiálise	38 (33,0)
Realizou hemoterapia	27 (23,5)
Hemocultura positiva mesmo em uso de antifúngico	35 (30,4)

Variáveis categóricas apresentadas por frequências absolutas e relativas.

Na tabela 22, podemos verificar a descrição dos resultados dos exames laboratoriais no primeiro dia de internação e após sete dias de uso de antifúngico dos pacientes que possuíam estes exames pedidos.

Tabela 22. Exames laboratoriais dos pacientes com candidemia

Exames	Primeiro dia de internação	Após sete dias de uso de antifúngico
Creatinina (mg/dl)		
média (DP)	2,1 (2,1)	1,7 (1,6)
mediana (1º quartil – 3º quartil)	1,3 (0,8 - 2,4)	1,1 (0,7 - 2,0)
mínimo – máximo	0,5 - 11,6	0,3 - 9,3
número de pacientes	87	84
Aspartato aminotransferase (UI/L)		
média (DP)	205,6 (744,2)	217,7 (1040,9)
mediana (1º quartil – 3º quartil)	41,5 (27,0 - 98,0)	42,0 (30,0 - 80,0)
mínimo – máximo	7,0 - 5102,0	6,0 - 6716,0
número de pacientes	48	41
Alanino aminotransferase (UI/L)		
média (DP)	95,2 (180,7)	109,9 (324,4)
mediana (1º quartil – 3º quartil)	39,5 (28,8 - 69,5)	48,0 (30,0 - 74,0)
mínimo – máximo	11,0 - 905,0	18,0 - 2121,0
número de pacientes	48	41
Relação normatizada internacional		
média (DP)	1,5 (0,7)	2,0 (2,1)
mediana (1º quartil – 3º quartil)	1,3 (1,1 - 1,6)	1,3 (1,2 - 1,8)
mínimo – máximo	1,0 - 4,9	1,0 - 10,0
número de pacientes	54	34
Albumina (g/dl)		
média (DP)	2,9 (0,7)	5,3 (8,7)
mediana (1º quartil – 3º quartil)	2,7 (2,6 - 3,3)	2,8 (2,6 - 2,9)
mínimo – máximo	1,5 - 4,1	0,9 - 30,0
número de pacientes	12	10
Bilirrubina total (mg/dl)		
média (DP)	2,7 (4,1)	4,7 (7,3)
mediana (1º quartil – 3º quartil)	1,0 (0,5 - 3,5)	1,7 (0,9 - 5,5)
mínimo – máximo	0,3 - 19,9	0,4 - 34,6
número de pacientes	47	38
Fosfatase alcalina (U/L)		
média (DP)	183,7 (215,4)	262,5 (188,0)
mediana (1º quartil – 3º quartil)	109,0 (76,0 - 156,0)	223,0 (129,0 - 345,0)
mínimo – máximo	1,7 - 887,0	2,8 - 753,0
número de pacientes	43	35
Gama glutamil transferase (U/L)		
média (DP)	251,3 (359,5)	394,7 (343,7)
mediana (1º quartil – 3º quartil)	138,5 (40,8 - 295,0)	222,0 (109,0 - 641,5)
mínimo – máximo	1,7 - 1748,0	28,0 - 1015,0
número de pacientes	44	31

DP: desvio-padrão.

Na tabela 23, verificamos através do modelo de regressão logística simples, que a idade do paciente foi um fator significativo associado a risco de óbito.

Tabela 23. Perfil dos pacientes e dados da internação, por tipo de alta

	Alta (n=56)	Óbito (n=59)	RC (IC 95%)	Valor-p
Ano				
2012	11 (19,6)	8 (13,6)	1,00	
2013	11 (19,6)	19 (32,2)	2,38 (0,74; 7,95)	0,149
2014	15 (26,8)	12 (20,3)	1,10 (0,34; 3,67)	0,875
2015	10 (17,9)	16 (27,1)	2,20 (0,67; 7,59)	0,200
2016	9 (16,1)	4 (6,8)	0,61 (0,13; 2,64)	0,517
Gênero				
Feminino	23 (41,1)	21 (35,6)	1,00	
Masculino	33 (58,9)	38 (64,4)	1,26 (0,59; 2,69)	0,546
Idade (anos)			1,03 (1,01; 1,05)	0,015
Média (DP)	63,80 (19,33)	72,03 (15,53)		
Mediana [1º Q; 3º Q]	65,00 [50,00; 81,50]	76,00 [60,00; 85,00]		
Tempo de permanência (dias)			1,00 (1,00; 1,00)	0,952
Média (DP)	69,02 (140,67)	70,58 (137,32)		
Mediana [1º Q; 3º Q]	32,00 [20,25; 64,25]	36,00 [23,50; 56,00]		

Variáveis categóricas apresentadas por frequências absolutas e relativas. Q: quartil; RC: razão de chances obtidas por modelo de regressão logística simples (valores 1,00 para as categorias de referência) e, entre parênteses, o intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

Na tabela 24, notamos que dos fatores relacionados ao óbito, levando em consideração a espécie de *Candida*, o antifúngico utilizado e o início da terapia empírica, nenhum fator se mostrou significativo para óbito de forma independente.

Tabela 24. Espécie de *Candida*, antifúngico utilizado e tempo de início da terapia empírica, por tipo de alta

	Alta (n=56)	Óbito (n=59)	RC (IC 95%)	Valor-p
<i>Candida</i>				
Não- <i>albicans</i>	33 (58,9)	40 (67,8)	1,00	
<i>Albicans</i>	23 (41,1)	19 (32,2)	0,68 (0,32; 1,46)	0,324
Antifúngicos				
Somente equinocandinas	18 (32,1)	15 (25,4)	1,00	
Somente azólicos	12 (21,4)	10 (16,9)	1,00 (0,33; 2,97)	>0,999
Somente anfotericina	1 (1,8)	4 (6,8)	4,80 (0,63; 99,40)	0,181
Troca de medicamento	19 (33,9)	20 (33,9)	1,26 (0,50; 3,23)	0,622
Sem uso de antifúngico	6 (10,7)	10 (16,9)	2,00 (0,60; 7,12)	0,266
Tempo para início da terapia empírica com antifúngico após coleta da hemocultura				
Em até 24h	23 (41,1)	28 (47,5)	1,00	
Mais de 24h	27 (48,2)	21 (35,6)	0,64 (0,29; 1,41)	0,268
Sem uso de antifúngico	6 (10,7)	10 (16,9)	1,37 (0,44; 4,56)	0,593
Antifúngico empírico adequado conforme resultado do antifungigrama	49 (87,5)	45 (76,3)	0,46 (0,16; 1,21)	0,125
Tempo total de tratamento com antifúngico (dias)			1,00 (0,98; 1,02)	0,780

continua...

...continuação

Média (DP)	17,34 (22,85)	16,24 (19,70)		
Mediana [1º Q; 3º Q]	13,00 [6,00, 21,25]	10,00 [1,00, 21,50]		
Troca do medicamento antifúngico durante este tratamento				
Não	29 (51,8)	28 (47,5)	1,00	
Sim	21 (37,5)	21 (35,6)	1,04 (0,47; 2,31)	0,931
Sem uso de antifúngico	6 (10,7)	10 (16,9)	1,73 (0,56; 5,67)	0,347

Variáveis apresentadas por frequências absolutas e relativas. RC: razão de chances obtidas por modelo de regressão logística simples e, entre parênteses, o intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

Na tabela 25, verificamos que nenhum dos antecedentes pessoais foi considerado fator preditor associado ao óbito.

Tabela 25. Antecedentes pessoais, por tipo de alta

	Alta (n=56)	Óbito (n=59)	RC (IC 95%)	Valor-p
Transplante				
Não	46 (82,1)	47 (79,7)	1,00	
Sim	10 (17,9)	12 (20,3)	1,17 (0,46; 3,04)	0,735
Doenças cardíacas				
Não	26 (46,4)	21 (35,6)	1,00	
Sim	30 (53,6)	38 (64,4)	1,57 (0,74; 3,34)	0,239
Pneumopatias				
Não	52 (92,9)	54 (91,5)	1,00	
Sim	4 (7,1)	5 (8,5)	1,20 (0,30; 5,10)	0,791
Hepatopatias				
Não	50 (89,3)	50 (84,7)	1,00	
Sim	6 (10,7)	9 (15,3)	1,50 (0,50; 4,77)	0,472
Nefropatias				
Não	44 (78,6)	44 (74,6)	1,00	
Sim	12 (21,4)	15 (25,4)	1,25 (0,53; 3,02)	0,614
Neuropatias				
Não	46 (82,1)	50 (84,7)	1,00	
Sim	10 (17,9)	9 (15,3)	0,83 (0,30; 2,23)	0,707
Doenças hematológicas				
Não	51 (91,1)	53 (89,8)	1,00	
Sim	5 (8,9)	6 (10,2)	1,15 (0,33; 4,23)	0,821
Diabetes mellitus				
Não	40 (71,4)	43 (72,9)	1,00	
Sim	16 (28,6)	16 (27,1)	0,93 (0,41; 2,11)	0,862
Neoplasias				
Não	43 (76,8)	46 (78,0)	1,00	
Sim	13 (23,2)	13 (22,0)	0,93 (0,39; 2,25)	0,880
Doenças contagiosas				
Não	55 (98,2)	56 (94,9)	1,00	
Sim	1 (1,8)	3 (5,1)	2,95 (0,36; 60,56)	0,356

Variáveis apresentadas por frequências absolutas e relativas. RC: razão de chances obtidas por modelo de regressão logística simples e, entre parênteses, o intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

Na tabela 26, verificamos que os fatores associados a maior risco de óbito foram: uso de corticóide, presença de cateter venoso central, uso de droga

vasoativa, uso de ventilação mecânica, realização de hemodiálise, realização de hemoterapia, internação na UTI, tempo de permanência na UTI, e se a hemocultura foi positiva mesmo em uso de antifúngico.

Tabela 26. Fatores de risco para candidemia, por tipo de alta

	Alta (n=56)	Óbito (n=59)	RC (IC 95%)	Valor-p
Utilizou antimicrobiano				
Não	1 (1,8)	1 (1,7)	1,00	
Sim	55 (98,2)	58 (98,3)	1,05 (0,04; 27,11)	0,970
Utilizou quimioterápico				
Não	52 (92,9)	51 (86,4)	1,00	
Sim	4 (7,1)	8 (13,6)	2,04 (0,60; 8,03)	0,268
Utilizou corticoide				
Não	15 (26,8)	5 (8,5)	1,00	
Sim	41 (73,2)	54 (91,5)	3,95 (1,40; 12,96)	0,014
Utilizou nutrição parenteral				
Não	37 (66,1)	32 (54,2)	1,00	
Sim	19 (33,9)	27 (45,8)	1,64 (0,78; 3,53)	0,197
Presença de cateter venoso central				
Não	22 (39,3)	7 (11,9)	1,00	
Sim	34 (60,7)	52 (88,1)	4,81 (1,93; 13,30)	0,001
Realizou algum tipo de cirurgia				
Não	20 (35,7)	16 (27,1)	1,00	
Sim	36 (64,3)	43 (72,9)	1,49 (0,68; 3,33)	0,322
Passagem pela unidade de terapia intensiva				
Não	17 (30,4)	4 (6,8)	1,00	
Sim	39 (69,6)	55 (93,2)	5,99 (2,04; 22,07)	0,003
Tempo de permanência na unidade de terapia intensiva (dias) (n=94)			1,04 (1,02; 1,06)	0,001
Média (DP)	16,03 (16,86)	28,42 (25,86)		
Mediana (1º quartil – 3º quartil)	10,00 (5,00; 17,50)	23,00 (7,50; 36,00)		
Neutropenia				
Não	54 (96,4)	55 (93,2)	1,00	
Sim	2 (3,6)	4 (6,8)	1,96 (0,37; 14,59)	0,447
Utilizou droga vasoativa				
Não	23 (41,1)	6 (10,2)	1,00	
Sim	33 (58,9)	53 (89,8)	6,16 (2,39; 18,12)	<0,001
Utilizou ventilação mecânica				
Não	26 (46,4)	7 (11,9)	1,00	
Sim	30 (53,6)	52 (88,1)	6,44 (2,61; 17,74)	<0,001
Realizou hemodiálise				
Não	45 (80,4)	32 (54,2)	1,00	
Sim	11 (19,6)	27 (45,8)	3,45 (1,53; 8,21)	0,004
Realizou hemoterapia				
Não	48 (85,7)	40 (67,8)	1,00	
Sim	8 (14,3)	19 (32,2)	2,85 (1,16; 7,55)	0,027
Hemocultura positiva mesmo em uso de antifúngico				
Não	44 (78,6)	36 (61,0)	1,00	
Sim	12 (21,4)	23 (39,0)	2,34 (1,04; 5,48)	0,043

Variáveis apresentadas por frequências absolutas e relativas. RC: razão de chances obtidas por modelo de regressão logística simples e, entre parênteses, o intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

Para o modelo múltiplo, apresentado na tabela 27, nota-se que permaneceram significativos e associados ao risco de óbito: idade, tempo de permanência na unidade de terapia intensiva, uso de droga vasoativa, uso de quimioterápico, realizar hemodiálise durante a internação e hemocultura positiva mesmo em uso de antifúngico (*breakthrough*). O tempo de uso de antifúngico, com RC de 0,95, esteve associado a menor mortalidade.

Tabela 27. Fatores associados ao risco de óbito em pacientes com candidemia

Fatores	RC (IC95%)	Valor-p
Idade (anos)	1,04 (1,01; 1,08)	0,005
Tratamento com antifúngico (dias)	0,95 (0,91; 0,99)	0,022
Tempo em UTI (dias)	1,03 (1,01; 1,07)	0,020
Uso de droga vasoativa (Sim)	3,90 (1,18; 14,43)	0,031
Uso de quimioterápico (Sim)	6,88 (1,37; 40,17)	0,023
Hemodiálise (Sim)	3,19 (1,11; 9,86)	0,035
Hemocultura positiva mesmo em uso de antifúngico (Sim)	4,20 (1,25; 15,86)	0,026

RC: razão de chances obtidas por modelo de regressão logística múltipla. Entre parênteses, o intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

Na tabela 28, após a construção do modelo múltiplo de regressão logística, podemos observar o real efeito das medidas relacionadas ao tratamento antifúngico na presença dos fatores associados. Apesar de não significativos, na amostra observada, pacientes com *Candida albicans* tiveram um risco um pouco maior do que os demais. Entre os pacientes que utilizaram somente um grupo de antifúngicos, o que apresentou um efeito protetor foi o grupo das equinocandinas. Por outro lado, quem não foi submetido a nenhum tipo de antifúngico demonstrou um risco maior para o óbito. O tempo para início da terapia empírica antifúngica não demonstrou diferença em ter sido iniciado em até 24h ou mais de 24h após a coleta da hemocultura.

Tabela 28. Razões de chance ajustadas para informações sobre tipo de *Candida* e tratamento

Fatores	RC (IC95%)	Valor-p
<i>Candida</i>		
Não- <i>albicans</i>	1,00	
<i>Albicans</i>	1,19 (0,43; 3,34)	0,739
Antifúngicos		
Somente equinocandinas	1,00	
Somente azólicos	1,29 (0,28; 6,10)	0,746
Somente anfotericina	1,99 (0,15; 53,68)	0,622
Troca de medicamento	0,92 (0,25; 3,35)	0,902
Sem uso de antifúngico	2,37 (0,50; 12,04)	0,282
Tempo para início da terapia empírica com antifúngico após coleta da hemocultura		
Em até 24h	1,00	
Mais de 24h	0,92 (0,22; 4,00)	0,911
Sem uso de antifúngico	2,09 (0,34; 13,49)	0,425

RC: razão de chances obtidas por modelo de regressão logística ajustada por: idade, tempo total de tratamento com antifúngico, tempo em UTI, em uso de vasoativos, em uso de quimioterápicos, hemodiálise e hemocultura positiva mesmo em uso de antifúngico. Entre parênteses, o intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

5 DISCUSSÃO

Quando comparamos os dados gerais de consumo, identificamos 11.273 admissões entre 2008 e 2016 com prescrição de pelo menos um antifúngico, sendo 6.779 pacientes neste período. Um estudo em hospitais da Europa identificou 1.529 prescrições de 2008 a 2009 em 1.499 pacientes. A idade entre os pacientes estudados foram próximas, com mediana de 64 anos em nosso estudo e 60 a 75 anos no estudo europeu.⁽¹⁰⁹⁾ Considerando o consumo de forma geral, podemos verificar tanto em nosso estudo quanto neste estudo europeu, que o antifúngico mais consumido foi o fluconazol.⁽¹⁰⁹⁾

Um estudo recente, conduzido em 16 hospitais brasileiros públicos e privados,⁽³⁵⁾ também evidenciou nos casos confirmados de candidemia, a maioria dos envolvidos do sexo masculino (51,8%) e média de idade de 56 anos, valores próximos dos observados em nosso estudo, maioria do sexo masculino (61,7%) e a média de idade de 68 anos, esses resultados também foram próximos dos encontrados nas características dos pacientes que usaram antifúngicos em nossa instituição, na análise geral do consumo.

Por meio da análise dos dados de consumo foi possível identificar um amplo uso de drogas antifúngicas, o que pode estar relacionado com as características de nosso hospital, por ser de grande porte e o alto nível de complexidade dos atendimentos (unidade de terapia intensiva, ONCO e transplante de órgãos), o que vai ao encontro com um estudo realizado na Espanha, onde o consumo de antifúngicos foi maior nos hospitais universitários de grande porte.⁽⁷⁾

Em nosso estudo observamos no decorrer do tempo um aumento significativo no consumo de anfotericina B lipossomal, micafungina e voriconazol, além de uma redução significativa no consumo de caspofungina e de fluconazol. Diferente dos resultados encontrados no estudo espanhol, onde houve aumento do consumo de fluconazol, seguido de aumento em menor escala de voriconazol e redução no consumo de itraconazol.⁽⁷⁾ Neste mesmo estudo, o consumo de equinocandinas foi mais aparente na unidade de terapia intensiva, assim como observado em nosso estudo, a UTIA foi a especialidade onde houve o maior consumo de caspofungina e de anidulafungina (Tabela 14). Outro estudo realizado em unidades de terapia intensiva na Espanha, também evidenciou ao longo do tempo, uma diminuição no uso de fluconazol

e um aumento no consumo das equinocandinas.⁽⁶⁰⁾ No estudo conduzido em Taiwan, também foi observado ao longo do tempo, um aumento no consumo de voriconazol e de micafungina, porém não demonstrou mudanças significativas no consumo de anfotericina B.⁽²⁵⁾ Já o estudo realizado em um hospital universitário brasileiro, o maior consumo foi da classe dos azólicos, primeiramente fluconazol, seguido de voriconazol e o terceiro mais consumido foi anfotericina B desoxicolato, fato que pode ser explicado pela limitação de recursos, por ser um hospital público, esta apresentação é mais barata, e também há um maior controle no uso de anfotericina B lipossomal e de equinocandinas, sendo necessária a autorização prévia antes da prescrição dessas drogas de custo elevado.⁽¹¹⁰⁾

Dois estudos na Alemanha utilizaram métricas diferentes, em um a RDD e no outro a PDD, porém ambos mostraram um maior consumo de antifúngicos na unidade de terapia intensiva e no serviço de onco-hematologia.^(111,112) Podemos observar na tabela 14, que em nosso hospital, essas unidades também possuem um alto consumo de antifúngicos, uma vez que no perfil de tratamento destes pacientes está inserido o uso de profilaxia antifúngica e o uso de terapia empírica é bastante comum.^(109,112)

Quando comparamos nosso estudo com o estudo anterior realizado nesta mesma instituição,⁽¹⁾ onde a DDD das drogas antifúngicas foi calculado de 1997 a 2007, podemos observar que de forma geral houve um aumento no consumo dessas drogas, porém houve também aumento no arsenal terapêutico disponível em nossa padronização. Em 2010 foi padronizado a anidulafungina, em 2011 a micafungina e em 2016 o posaconazol. Podemos observar que o consumo de fluconazol manteve-se estável, a média no período do primeiro estudo realizado em nossa instituição foi de 61,5 (de 32,7 a 101,2) DDD/1000 pacientes-dia, e a média no presente estudo foi de 62,14 (de 50,11 a 70,66) DDD/1000 pacientes-dia. Pode-se observar que o uso de anfotericina B desoxicolato continuou em redução em nosso estudo, assim como no anterior, fato que deve estar relacionado ao maior risco de nefrotoxicidade associado a esta apresentação, o que leva ao aumento de prescrição de anfotericina B lipossomal e de equinocandinas.

Embora a maioria das drogas tiveram valores de DDD e DOT com correlações positivas, nem todas foram fortes e significativas. Foi observado um comportamento diferente com relação às anfotericinas e ao posaconazol, que se deve ao fato de que quando a dose administrada excede a DDI, como no caso dessas

substâncias, estima-se que o uso baseado na DDD por 1000 pacientes-dia exceda significativamente aquele baseado no DOT por 1000 pacientes-dia. Para drogas como, caspofungina e micafungina, geralmente não há diferença significativa entre DDD e DOT por 1000 pacientes-dia, pois a dose administrada diária é próxima do equivalente a DDI.⁽⁹⁹⁾ Em casos, onde a dose administrada for menor que a DDI, estima-se que o uso baseado na DDD por 1000 pacientes-dia será menor que o baseado no DOT por 1000 pacientes-dia.⁽⁹⁹⁾ Esta última situação, pode ter ocorrido nas unidades de ONCO, TMO, TX e UTIA, onde foram observados valores de DOT maiores que os valores de DDD para voriconazol, provavelmente a recomendação de prescrição da dose por peso pode ter influenciado nos valores de DDD.

A métrica ideal para medir consumo de drogas ainda não está bem definida na literatura, as duas métricas utilizadas neste estudo possuem vantagens e desvantagens, e a maioria dos estudos envolve o consumo de antimicrobianos. A preocupação inicial com esta classe de drogas se deve principalmente pelo fato da resistência bacteriana, que vem aumentando em todo o mundo, e é de extrema preocupação e importância, pois o desenvolvimento de novos antibióticos não avança na mesma proporção em que a resistência às drogas já existentes no mercado. O mesmo está começando a acontecer com as drogas antifúngicas, o surgimento de cepas resistentes, levanta um importante alerta para que se inicie o monitoramento do consumo destas drogas.

A DDD permite comparar o uso entre diferentes hospitais, regiões e países; pode ser calculada mesmo quando não se possui um sistema computadorizado de dados da farmácia, embora os sistemas eletrônicos auxiliem na otimização do tempo do cálculo pelo farmacêutico em ambas as métricas.^(99,102) As principais limitações do uso da DDD são: não recomendado para verificar consumo em populações que requerem ajuste de dose, como pacientes com insuficiência renal ou crianças, onde a dose é ajustada conforme o peso; os valores da DDI podem mudar com a aprovação de novas doses para drogas já existentes, o que pode criar confusão quando comparações de uso ao longo do tempo forem realizadas.^(99,100,102,113) As vantagens com relação ao cálculo do DOT são: maior precisão que a DDD, pode ser usado para medir o consumo em crianças, não sofre influência no caso de mudanças nas doses recomendadas de DDI, não sofre influência por discrepâncias entre DDI e doses diárias preferidas ou usuais, que podem variar entre os hospitais.^(99,113) As desvantagens do DOT são: o cálculo se torna mais difícil sem sistemas

computadorizados e falta de acurácia em populações com insuficiência renal, embora os valores obtidos com o cálculo do DOT sejam mais precisos do que quando calculado a DDD nesta população.^(99,100,102)

A literatura reconhece as limitações referentes ao uso de DDD em pacientes pediátricos, de fato é arbitrário e não leva em conta a gama de doses utilizadas por peso nesta população, por isso alguns autores acreditam que o DOT é mais apropriado para esta população, principalmente para pacientes com baixo peso.^(99,113,114) Assim como esses autores, nós também concordamos que a medição do consumo por DOT representa taxas de consumo mais relevantes para ser usada nas unidades de PED e neonatologia.

Sabe-se que relatórios como esse, de apenas uma instituição, pode não ser generalizado, por refletir decisões de formulários locais, prescrições padrões e características dos pacientes internados. Tais fatos podem dificultar a comparação de consumo entre instituições, especialmente quando os dados não trazem os tipos de pacientes tratados, o perfil de drogas disponíveis por país, os protocolos atuais utilizados e a prevalência dos vários tipos de infecção e resistência aos antifúngicos.⁽¹¹⁴⁾ Outro fator que torna difícil a comparação de forma direta com outras instituições é a falta de padronização do denominador comum, alguns realizam o cálculo por 100 pacientes-dias, outros por 1000 pacientes-dia ou ainda por habitantes-dia, devendo o pesquisador ter cautela diante das variações encontradas.

O acompanhamento pelo farmacêutico do uso de drogas específicas, principalmente antibióticos e antifúngicos, tem sido útil em muitos estabelecimentos de saúde, tal vigilância pode contribuir para a identificação mais objetiva da emergência de novos padrões de prescrição, avaliar o impacto de novos protocolos, monitorar os protocolos já existentes, correlacionar o uso dos agentes com padrões de resistência, medir o sucesso de intervenções futuras, identificar metas específicas para o avanço do programa de racionalização e consequentemente reduzir custos.^(113,114)

Na figura 12, mostrada anteriormente, podemos verificar que o custo dos antifúngicos é alto, e são gastos milhões por ano com estes tratamentos. O alto custo destas drogas, já justificaria o monitoramento de seu uso, além é claro dos demais benefícios já citados. Nos Estados Unidos, um estudo relatou que em 2004, cerca de US\$ 2 bilhões foram atribuídos a custos hospitalares relacionados a infecções fúngicas invasivas.⁽¹¹⁵⁾ Um fator contribuinte para o custo elevado, além do alto custo

das drogas, é que a candidemia pode estender a estadia no hospital em média de 10 dias, o que pode aumentar o custo em torno de US\$ 40.000, conforme mostrado em outro estudo norte-americano.⁽¹¹⁶⁾

Um outro estudo demonstrou que levando em consideração o custo total do tratamento, as drogas antifúngicas mais caras podem ser mais econômicas do que as drogas de menor custo que são menos efetivas e/ou mais tóxicas.⁽¹¹⁷⁾ Seria necessário uma análise farmacoeconômica para avaliar este custo benefício, vale ressaltar que nosso estudo apenas descreve de modo geral o valor gasto ao longo dos anos de 2008 a 2016 com drogas antifúngicas em nossa instituição, não levando em consideração o tipo de infecção fúngica tratada e nem as flutuações de preços de cada droga no período. O que podemos observar é que apesar do alto valor da anfotericina B lipossomal, voriconazol e equinocandinas, o consumo destas drogas aumentou ao longo do tempo, fato que pode ser atribuído aos menores efeitos adversos, menor número de interações medicamentosas e maior espectro de ação destas drogas.

Com relação às características microbiológicas, o estudo brasileiro publicado em 2016,⁽³⁵⁾ também apresentou aumento na ocorrência das espécies de *Candida* não-*albicans*, correspondendo a 65,7% dos casos, apesar de isoladamente a *Candida albicans* ainda ser a espécie predominante, representando 34,3% dos casos, seguido de *C. parapsilosis* (24,1%), *C. tropicalis* (15,3%) e *C. glabrata* (10,2%). Estes resultados são semelhantes aos do nosso estudo, onde *C. albicans* também foi a espécie mais isolada em 34% dos casos, seguida de *C. parapsilosis* (26,3%), *C. glabrata* (16,3%) e *C. tropicalis* (14,4%). Quando comparamos com o estudo realizado em nossa instituição no período de 1997 a 2007, podemos observar que *Candida albicans* continua a ser a espécie mais isolada nas hemoculturas (44%), seguida de *C. parapsilosis* (22%), *C. tropicalis* (15%) e *C. glabrata* (9%).⁽¹⁾ Diante desses números, podemos verificar o aumento ao longo desses anos das espécies de *Candida* não-*albicans* também em nossa instituição, assim como relatado em outros estudos.^(37,39,90) Na França, um estudo realizado na unidade de terapia intensiva, os resultados foram semelhantes com predomínio de *C. albicans* (53%), seguido de *C. glabrata* (16,2%), *C. parapsilosis* (7,9%) e *C. tropicalis* (7,5%).⁽⁹⁰⁾ Na Dinamarca, a *C. albicans* também foi a espécie predominante, e em segundo lugar a *C. glabrata*, que aumentou no período do estudo quando comparado aos anos anteriores.⁽³⁷⁾

Entre as espécies *não-albicans* notamos a predominância da *C. parapsilosis* e a emergência da *C. glabrata* em nossa instituição, o que vai ao encontro com dados encontrados em vários estudos.^(35,39,118-122)

Em relação ao teste de sensibilidade aos antifúngicos, encontramos que 100% das espécies testadas foram sensíveis à anfotericina B, mantendo a informação encontrada no estudo realizado anteriormente em nossa instituição.⁽¹⁾ Com relação ao fluconazol, 82,3% (n=42/51) das espécies *não-albicans* testadas eram sensíveis,⁽¹⁾ o resultado atual mostrou que proporcionalmente este dado manteve-se estável, 91,4% (n=96/105), entre as espécies resistentes e intermediárias (sensibilidade dosedependente) destaca-se a *C. krusei* e *C. glabrata*, respectivamente. Até 2007, tínhamos padronizado em nossa instituição apenas a caspofungina, e até então não havia sido encontrado testes de sensibilidade com resultados intermediários a esta classe de droga, entretanto, no estudo atual, já observamos o aparecimento de cepas intermediárias às equinocandinas, embora seja uma porcentagem mínima, já podemos considerar como um sinal de alerta para aumentarmos o monitoramento do uso destas drogas, uma vez o uso de antifúngicos impacta na susceptibilidade das espécies de *Candida*⁽¹²³⁾ e a seleção de cepas resistentes pode ser responsável por falhas no tratamento.⁽⁵⁸⁾

Nos Estados Unidos, em um estudo recente, notou-se uma menor proporção de pacientes (1%) identificados com cepas de *C. krusei*, sendo uma cepa resistente ao fluconazol e cerca de 5% dos pacientes com *C. glabrata*, incluindo uma cepa resistente e 13 cepas com sensibilidade intermediária ao fluconazol, e 3% dos pacientes com *C. parapsilosis* não apresentaram nenhuma cepa resistente à caspofungina.⁽¹²⁴⁾

Outro estudo realizado em duas grandes cidades norte-americanas observou uma proporção maior de casos de resistência, 7,3% dos casos submetidos aos testes de sensibilidade identificaram resistência ao fluconazol, as espécies predominantes também foram *C. glabrata* e *C. krusei*, e a proporção de resistência à equinocandina também foi baixa, cerca de 1%.⁽¹²⁵⁾

Na Coréia do Sul, um estudo conduzido em nove hospitais universitários, demonstrou que o aumento do uso de fluconazol esteve significativamente correlacionado com o aumento do número de isolados de espécies de *Candida* não sensíveis ao fluconazol.⁽¹²⁶⁾ Na França, um estudo realizado em unidades de terapia intensiva também demonstrou que o histórico de uso de

antifúngicos influencia a distribuição das espécies de *Candida* e o perfil de sensibilidade aos agentes antifúngicos.⁽⁹⁰⁾

No estudo realizado na Costa Rica,⁽¹²¹⁾ foram analisados pacientes adultos com hemocultura positiva para *Candida spp.*, 19% dos pacientes não receberam antifúngico e esses pacientes tiveram um risco significativamente maior de óbito nos 30 dias seguintes quando comparados com os pacientes que receberam antifúngicos (RC: 2,9, IC 95% 1,8 a 4,6, $p < 0,001$). Em nosso estudo 13,9% dos pacientes que tiveram candidemia não receberam antifúngico e não foi encontrada significância estatística associada a óbito (RC: 2,0, IC 95% 0,60 a 7,12, $p = 0,266$), porém após a construção do modelo múltiplo de regressão logística, identificamos que o fato de não ter sido utilizado nenhum antifúngico, embora estatisticamente não significativo, apresentou razão de chances maior para óbito do que as demais situações de uso isolado de uma classe de antifúngico ou troca de classe durante o tratamento (Tabela 28).

Com relação ao início da terapia empírica no estudo costarriquenho,⁽¹²¹⁾ 82% dos pacientes iniciou o antifúngico com mais de 24 horas da solicitação da hemocultura, já em nosso estudo a proporção foi bem menor (41,7%) e não foi encontrada associação significativa entre o tempo de início da terapia empírica e a chance de óbito. Em um estudo europeu, a proporção de pacientes que receberam terapia antifúngica adequada nas primeiras 24 horas após a coleta da hemocultura foi alta, todavia não foi estatisticamente significativa e o atraso em iniciar a terapia antifúngica não foi um fator de risco.⁽¹⁹⁾

Em outro estudo, que envolveu pacientes em choque séptico, também não foi encontrado diferenças na mortalidade com relação ao tempo de início da terapia antifúngica, porém identificaram uma maior mortalidade no grupo de pacientes onde a terapia antifúngica não foi adequada ($p < 0,001$).⁽¹²⁷⁾ Em nosso estudo, na maioria dos tratamentos, as doses dos antifúngicos estavam de acordo com o protocolo institucional e, para nossa surpresa, a dose do fluconazol estava adequada apenas em 24,5% dos casos, estando a maioria prescrita em subdoses para o tratamento de candidemia. No estudo do grupo AmarCAND2,⁽¹²⁴⁾ também encontraram que a dose do fluconazol não estava adequada na maioria dos pacientes, apenas 35% receberam doses equivalentes ou acima de 12mg/kg. Diante destes números podemos notar que a atuação do farmacêutico na verificação da prescrição médica, checando as doses e frequências dos medicamentos conforme indicação, é muito importante, pois

um tratamento com doses inadequadas, não é benéfico ao paciente, podendo ocasionar desfechos clínicos desfavoráveis.

O estudo de Kludze-Forson, também não demonstrou correlação com a redução da mortalidade intra-hospitalar e o tempo de início da terapia ou com escolha inicial dos agentes, ao invés disso, observaram que as características de base do paciente possuem um impacto maior na mortalidade.⁽¹²⁸⁾ Já, no estudo de Garey,⁽⁴⁶⁾ a mortalidade foi menor quando a terapia com fluconazol foi iniciada no mesmo dia em que a cultura foi solicitada. Dados do estudo de Savage,⁽¹⁰⁵⁾ também indicaram um aumento na mortalidade nos casos onde houve um início demorado do tratamento antifúngico e reforça a necessidade de se buscar estratégias que minimizem este atraso principalmente em pacientes críticos e com maior risco de candidemia.

O estudo realizado na Itália,⁽¹²⁹⁾ também sustenta a hipótese de que as comorbidades e a gravidade clínica dos pacientes influenciam fortemente na taxa de mortalidade relacionada à candidemia e não a estratégia antifúngica inicial adotada. Em nosso estudo não encontramos associação significativa entre os antecedentes pessoais clínicos, ou seja, as comorbidades dos pacientes e o risco para óbito; porém com relação à gravidade clínica foi encontrada associação positiva em alguns casos.

Em um ensaio clínico que comparou o uso de anidulafungina com fluconazol, não foi encontrada diferença na sobrevivência a longo prazo, embora destaquem um benefício clínico com o uso da anidulafungina.⁽⁵⁶⁾ Quando comparado o uso dessas duas drogas em pacientes críticos, observou-se que a anidulafungina foi mais efetiva que o fluconazol.⁽¹³⁰⁾ Em nosso estudo, apesar de não significativo, após a aplicação do modelo de regressão logística múltiplo, observamos que entre os pacientes que utilizaram apenas um tipo de antifúngico durante o tratamento, o grupo que se mostrou protetor foi o grupo das equinocandinas (Tabela 28).

O estudo multicêntrico AmarCAND2,⁽¹²⁴⁾ não apresentou diferença significativa no desfecho dos tratamentos com uso de azólicos e equinocandinas no prognóstico de candidíase invasiva em pacientes não neutropênicos em unidades de terapia intensiva. Há poucos estudos clínicos randomizados que focam nesta comparação, e seus resultados mostram que um grupo é tão efetivo quanto o outro, não havendo benefícios no prognóstico destes pacientes.^(131,132) Neste estudo AmarCAND2, observou-se apenas uma melhoria no prognóstico de pacientes em choque séptico que iniciaram a terapia com equinocandina.⁽¹²⁴⁾

De acordo com o estudo de Murri et al.,⁽¹²⁹⁾ caso esses dados forem confirmados no futuro, o fluconazol poderia permanecer como droga de primeira linha para tratamento de pacientes com candidemia, uma vez que não foram observadas diferenças na mortalidade quando comparado às equinocandinas, o uso amplo de equinocandinas pode espalhar a resistência a esta droga e com isso perdermos uma importante opção de antifúngico em pacientes críticos com sepse, além do fluconazol ser uma droga mais barata em relação às outras opções terapêuticas disponíveis.

O estudo realizado na Costa Rica⁽¹²¹⁾ identificou que 85% dos pacientes possuíam algum tipo de cateter venoso central. Em nosso estudo observamos um número próximo, 74,8% e no estudo multicêntrico brasileiro 88,3% dos pacientes possuíam cateter venoso central.⁽³⁵⁾ Observa-se claramente que a grande maioria dos pacientes diagnosticados com candidemia possui este dispositivo, que contribui como um agravante por ser uma porta de entrada a diversos patógenos, incluindo *Candida spp.*

No estudo de Garey,⁽⁴⁶⁾ na análise univariada, outras variáveis foram associadas ao aumento da mortalidade: incluindo escore de gravidade pelo APACHE II, internação em unidade de terapia intensiva, tratamento com corticóide e uso de ventilação mecânica. Em nosso estudo, na análise univariada também identificamos estes mesmo fatores, exceto a variável que avalia a gravidade do paciente, pois não foi contemplada em nosso banco de dados. Na análise de regressão logística múltipla, os fatores associados ao risco de óbito encontrados em nosso estudo foram: idade, tempo de permanência na UTI, uso de droga vasoativa, uso de quimioterápico, hemodiálise e hemocultura positiva mesmo em uso de antifúngico (*breakthrough*).

No estudo Eurobact,⁽¹⁹⁾ a análise multivariada revelou como fatores associados ao risco de óbito, a necessidade de ventilação mecânica (RC 8,86, IC 95%: 1,2-65,24, $p=0,032$) e admissão em unidade de terapia intensiva (RC 3,87, IC 95%: 1,25-11,99, $p=0,020$). Outros estudos^(133,134) também apontam a ventilação mecânica como fator de risco na análise múltipla, porém em nosso estudo o uso de ventilação mecânica não foi relevante nesta análise, aparecendo como variável significativa apenas na análise de regressão logística simples. A internação na unidade de terapia intensiva não se mostrou um fator independente em nosso estudo, porém o tempo de permanência em unidade de terapia intensiva foi significativo na análise multivariada.

Nosso estudo possui algumas limitações, primeiramente por ser um estudo realizado em único centro hospitalar, de forma a não permitir extrapolações

para outros serviços. Segundo o fato de ser retrospectivo, o que impossibilitou a identificação de alguns pontos, tais como, o motivo da escolha dos antifúngicos como terapia inicial ou o motivo da troca de droga durante a terapia, identificação da quantidade de terapias profiláticas ou terapêuticas; também não consideramos o grau de gravidade dos pacientes e o tempo de remoção dos cateteres centrais. Para reduzir o viés de interpretação dos dados, optamos por incluir apenas dados microbiológicos das hemoculturas para avaliação da adequação antifúngica, pois pressupõe um local estéril, onde a positividade do exame é fidedigna de infecção e necessita de intervenção inquestionável, o que não é característico de outros sítios, como trato urinário ou respiratório, onde a positividade pode ser por colonização, o que dificulta a interpretação dos resultados e consequentemente se o tratamento está adequado.

Um ponto de destaque em nosso trabalho é mostrar a tendência secular do consumo dos antifúngicos comparando duas métricas e associando estas informações com a análise final das candidemias. Mesmo não havendo um consenso sobre qual a melhor métrica a ser utilizada, é indiscutível que medir o consumo é uma ferramenta importante e deve ser realizado pelo Serviço de Farmácia Hospitalar. Acreditamos que para os hospitais que já utilizam a DDD, devem continuar medindo, utilizando o mesmo padrão para que, no futuro consigam fazer as comparações e averiguações das melhorias implementadas ao longo do tempo. Acrescentar a medida de DOT é bastante interessante, principalmente para serviços que atendem à população pediátrica, esta seria uma medida útil para uniformizar as informações relacionadas ao consumo, e é o que pretendemos iniciar em nossa instituição. Também devemos enfatizar que a participação do farmacêutico clínico neste contexto é fundamental, pois é o profissional que poderá auxiliar o prescritor no que diz respeito ao tratamento farmacoterapêutico (ajuste de dose e frequência conforme indicação e farmacocinética da droga) e monitorar as medidas de intervenções, buscando sempre a qualidade na assistência prestada e a segurança do paciente.

6 CONCLUSÕES

1. Por meio das medidas de consumo Dose Diária Definida e Dias de Terapia verificamos que houve um aumento significativo no consumo de anfotericina B lipossomal, micafungina e voriconazol e uma redução significativa no consumo de caspofungina e fluconazol ao longo do período estudado. Na maioria das drogas, as métricas seguiram a mesma orientação de tendência. A verificação de consumo por especialidades possibilitará o direcionamento de medidas de melhorias específicas, e o farmacêutico desempenha um importante papel neste processo.

2. Os patógenos mais frequentes identificados nas hemoculturas de pacientes com candidemia, caracterizando, portanto o perfil microbiológico dessa amostra foram *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata* e *Candida tropicalis*. Identificamos o tempo de início da terapia empírica e o antifúngico empírico estava adequado após resultado da hemocultura positiva para *Candida spp.* na maioria dos casos, porém ambos não tiveram impacto na taxa de mortalidade. O fluconazol foi a droga com menor conformidade com relação às doses recomendadas para candidemia pelo protocolo institucional.

7 REFERÊNCIAS

1. Sampaio Camargo TZ, Marra AR, Silva CV, Cardoso MF, Martino MD, Camargo LF, et al. Secular trends of candidemia in a tertiary care hospital. *Am J Infect Control*. 2010;38(7):546-51.
2. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004;39(3):309-17. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2005;40(7):1077. *Clin Infect Dis*. 2004;39(7):1093.
3. Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, García-Cabrera E, Ruiz Pérez de Pipaón M, Hernández-Caballero C, Lepe-Jiménez JA. Impact on hospital mortality of catheter removal and adequate antifungal therapy in *Candida* spp. bloodstream infections. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(1):206-13.
4. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest*. 2000;118(1):146-55.
5. Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2000;31 Suppl 4:S131-8.
6. 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;49(9):3640-5.
7. Fondevilla E, Grau S, Mojal S, Palomar M, Matas L, Gudiol F; VINCAt Group. et al. Consumption of systemic antifungal agents among acute care hospitals in Catalonia (Spain), 2008-2013. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016;14(1):137-44.
8. Mondain V, Lieutier F, Hasseine L, Gari-Toussaint M, Poiree M, Lions C, et al. A 6-year antifungal stewardship programme in a teaching hospital. *Infection*. 2013;41(3):621-8.
9. Ramos A, Pérez-Velilla C, Asensio A, Ruiz-Antorán B, Folguera C, Cantero M, et al. Antifungal stewardship in a tertiary hospital. *Rev Iberoam Micol*. 2015;32(4):209-13.
10. Alfandari S, Berthon C, Coiteux V. Antifungal stewardship: implementation in a French teaching hospital. *Med Mal Infect*. 2014;44(4):154-8.
11. Valerio M, Muñoz P, Rodríguez CG, Caliz B, Padilla B, Fernández-Cruz A, Sánchez-Somolinos M, Gijón P, Peral J, Gayoso J, Frias I, Salcedo M, Sanjurjo M, Bouza E; COMIC Study Group Collaborative Group on Mycosis. Antifungal stewardship in a tertiary-care institution: a bedside intervention. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(5):492.e1-9.
12. Miyazaki T, Kohno S. Current recommendations and importance of antifungal stewardship for the management of invasive candidiasis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(9):1171-83.
13. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Nouér SA, Arthington-Skaggs B, da Matta DA, Warnock D, Morgan J; Brazilian Network Candidemia Study. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical Centers. *J Clin Microbiol*. 2006;44(8):2816-23.
14. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med*. 1988;148(12):2642-5.

15. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent JL; Extended Prevalence of Infection in ICU Study (EPIC II) Group of Investigators. Candida bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med*. 2011;39(4):665-70.
16. Leleu G, Aegerter P, Guidet B; Collège des Utilisateurs de Base de Données en Réanimation. Systemic candidiasis in intensive care units: a multicenter, matched-cohort study. *J Crit Care*. 2002;17(3):168-75.
17. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, Kallen A, Limbago B, Fridkin S; National Healthcare Safety Network (NHSN) Team and Participating NHSN Facilities. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34(1):1-14.
18. Colombo AL, Guimarães T, Silva LR, de Almeida Monfardini LP, Cunha AK, Rady P, et al. Prospective observational study of candidemia in Sao Paulo, Brazil: incidence rate, epidemiology, and predictors of mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(5):570-6.
19. Paiva JA, Pereira JM, Tabah A, Mikstacki A, de Carvalho FB, Koulenti D, et al. Characteristics and risk factors for 28-day mortality of hospital acquired fungemias in ICUs: data from the EUROACT study. *Crit Care*. 2016;20:53.
20. Garbino J, Kolarova L, Rohner P, Lew D, Pichna P, Pittet D. Secular trends of candidemia over 12 years in adult patients at a tertiary care hospital. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(6):425-33.
21. Richet H, Roux P, Des Champs C, Esnault Y, Andremonet A; French Candidemia Study Group. Candidemia in French hospitals: incidence rates and characteristics. *Clin Microbiol Infect*. 2002;8(7):405-12.
22. Viudes A, Pemán J, Cantón E, Ubeda P, López-Ribot JL, Gobernado M. Candidemia at a tertiary-care hospital: epidemiology, treatment, clinical outcome and risk factors for death. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21(11):767-74.
23. Kao AS, Brandt ME, Pruitt WR, Conn LA, Perkins BA, Stephens DS, et al. The epidemiology of candidemia in two United States cities: results of a population-based active surveillance. *Clin Infect Dis*. 1999;29(5):1164-70.
24. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(11):685-702.
25. Lai CC, Chu CC, Wang CY, Tsai HY, Cheng A, Lee YC, et al. Association between incidence of candidaemia and consumption of antifungal agents at a medical centre in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;40(4):349-53.
26. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case-control study. *Arch Intern Med*. 1989;149(10):2349-53.
27. Muskett H, Shahin J, Eyres G, Harvey S, Rowan K, Harrison D. Risk factors for invasive fungal disease in critically ill adult patients: a systematic review. *Crit Care*. 2011;15(6):R287.
28. Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:95-105.

29. Colombo AL, Guimarães T. [Epidemiology of hematogenous infections due to *Candida* spp]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003;36(5):599-607. Portuguese.
30. Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, Gaynes RP, Jarvis WR, Horan T, et al. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med*. 1991;91(3B):S86-9.
31. Das I, Nightingale P, Patel M, Jumaa P. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia: experience in a tertiary referral center in the UK. *Int J Infect Dis*. 2011;15(11):e759-63.
32. Beck-sagué C, Jarvis WR. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. National Nosocomial Infections Surveillance System. *J Infect Dis*. 1993;167(5):1247-51.
33. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis*. 1999;29(2):239-44.
34. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, Lynfield R, Maloney M, McAllister-Hollod L, Nadle J, Ray SM, Thompson DL, Wilson LE, Fridkin SK; Emerging Infections Program Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use Prevalence Survey Team. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med*. 2014;370(13):1198-208.
35. Doi AM, Pignatari AC, Edmond MB, Marra AR, Camargo LF, Siqueira RA, et al. Epidemiology and microbiologic characterization of nosocomial candidemia from a Brazilian national surveillance program. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146909.
36. Colombo AL, Ngai AL, Bourque M, Bradshaw SK, Strohmaier KM, Taylor AF, et al. Caspofungin use in patients with invasive candidiasis caused by common non-albicans *Candida* species: review of the caspofungin database. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(5):1864-71.
37. Arendrup MC, Dzajic E, Jensen RH, Johansen HK, Kjaeldgaard P, Knudsen JD, et al. Epidemiological changes with potential implication for antifungal prescription recommendations for fungaemia: data from a nationwide fungaemia surveillance programme. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(8):E343-53.
38. Rodríguez D, Almirante B, Cuenca-Estrella M, Rodríguez-Tudela JL, Mensa J, Ayats J, Sanchez F, Pahissa A; Barcelona Candidemia Project Study Group. Predictors of candidaemia caused by non-albicans *Candida* species: results of a population-based surveillance in Barcelona, Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(11):1676-82.
39. Colombo AL, Garnica M, Camargo LF, Da Cunha CA, Bandeira AC, Borghi D, et al. *Candida glabrata*: an emerging pathogen in Brazilian tertiary care hospitals. *Med Mycol*. 2013;51(1):38-44.
40. Blot S, Janssens R, Claeys G, Hoste E, Buyle F, De Waele JJ, et al. Effect of fluconazole consumption on long-term trends in candidal ecology. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(2):474-7.
41. Sypula WT, Kale-Pradhan PB. Therapeutic dilemma of fluconazole prophylaxis in intensive care. *Ann Pharmacother*. 2002;36(1):155-9.

42. Rocco TR, Reinert SE, Simms HH. Effects of fluconazole administration in critically ill patients: analysis of bacterial and fungal resistance. *Arch Surg*. 2000;135(2):160-5.
43. Neoh CF, Liew D, Slavin M, Marriott D, Chen SC, Morrissey O, et al. Cost-effectiveness analysis of anidulafungin versus fluconazole for the treatment of invasive candidiasis. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(8):1906-15.
44. Auzinger G, Playford EG, Graham CN, Knox HN, Weinstein D, Kantecki M, et al. Cost-effectiveness analysis of anidulafungin for the treatment of candidaemia and other forms of invasive candidiasis. *BMC Infect Dis*. 2015;15:463.
45. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Executive summary: clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):409-17.
46. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis*. 2006;43(1):25-31.
47. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis*. 2012;54(12):1739-46.
48. Grim SA, Berger K, Teng C, Gupta S, Layden JE, Janda WM, et al. Timing of susceptibility-based antifungal drug administration in patients with *Candida* bloodstream infection: correlation with outcomes. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(3):707-14.
49. Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ, Bow EJ, Hadley S, León C, Nucci M, et al. Early treatment of candidemia in adults: a review. *Med Mycol*. 2011;49(2):113-20.
50. Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the "missing 50%" of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis*. 2013;56(9):1284-92.
51. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH, Sobel JD, Pappas PG, Kullberg BJ; Mycoses Study Group. 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(8):1110-22.
52. Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, Sobel J, Edwards JE, Hadley S, Brass C, Vazquez JA, Chapman SW, Horowitz HW, Zervos M, McKinsey D, Lee J, Babinchak T, Bradsher RW, Cleary JD, Cohen DM, Danziger L, Goldman M, Goodman J, Hilton E, Hyslop NE, Kett DH, Lutz J, Rubin RH, Scheld WM, Schuster M, Simmons B, Stein DK, Washburn RG, Mautner L, Chu TC, Panzer H, Rosenstein RB, Booth J; 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;36(10):1221-8.
53. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH, 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;366(9495):1435-42.
54. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N, Perfect J; Caspofungin Invasive Candidiasis Study Group. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2002;347(25):2020-9.

55. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2007;45(7):883-93.
56. Reboli AC, Shorr AF, Rotstein C, Pappas PG, Kett DH, Schlamm HT, et al. Anidulafungin compared with fluconazole for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis caused by *Candida albicans*: a multivariate analysis of factors associated with improved outcome. *BMC Infect Dis*. 2011;11:261.
57. Pfaller MA, Messer SA, Moet GJ, Jones RN, Castanheira M. *Candida* bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in Intensive Care Unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009). *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38(1):65-9.
58. Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, Jiménez-Ortigosa C, Catania J, Booker R, 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;56(12):1724-32.
59. Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F; French Mycosis Study Group. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(2):532-8.
60. Olaechea-Astigarraga PM, Alvarez-Lerma F, Palomar-Martínez M, Insausti-Ordeñana J, López-Pueyo MJ, Seijas-Betolaza I, Otal-Entraigas JJ, Gimeno-Costa R, Gracia-Arnillas MP; Grupo ENVIN-HELICS. [Trends in systemic antifungal use in critically ill patients. Multicenter observational study, 2006-2010]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(8):435-40. Spanish.
61. Bassetti M, Ansaldi F, Nicolini L, Malfatto E, Molinari MP, Mussap M, et al. Incidence of candidaemia and relationship with fluconazole use in an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64(3):625-9.
62. Peron IH, Reichert-Lima F, Busso-Lopes AF, Nagasako CK, Lyra L, Moretti ML, et al. Resistance surveillance in *Candida albicans*: a five-year antifungal susceptibility evaluation in a Brazilian university hospital. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158126.
63. Bizerra FC, Jimenez-Ortigosa C, Souza AC, Breda GL, Queiroz-Telles F, Perlin DS, et al. Breakthrough candidemia due to multidrug-resistant *Candida glabrata* during prophylaxis with a low dose of micafungin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(4):2438-40.
64. Enoch DA, Ludlam HA, Brown NM. Invasive fungal infections: a review of epidemiology and management options. *J Med Microbiol*. 2006;55(Pt 7):809-18.
65. Gallis HA, Drew RH, Pickard WW. Amphotericin B: 30 years of clinical experience. *Rev Infect Dis*. 1990;12(2):308-29.
66. Anforicin B: anfotericina B [bula de remédio]. Responsável técnico: José Carlos Módolo. Itapira: Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos; 2015.
67. Arruda GJ. Estratégias tecnológicas para aumento de solubilidade e diminuição de toxicidade do fármaco antifúngico anfotericina B [trabalho de conclusão de curso]. [Araraquara]: Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Farmacêuticas; 2011.

68. Martinez R. An update on the use of antifungal agents. *J Bras Pneumol*. 2006;32(5):449-60. Review. English, Portuguese.
69. Bekersky II, Fielding RM, Buell D, Lawrence II. Lipid-based amphotericin B formulations: from animals to man. *Pharm Sci Technolo Today*. 1999;2(6):230-6.
70. Pathak A, Pien FD, Carvalho L. Amphotericin B use in a community hospital, with special emphasis on side effects. *Clin Infect Dis*. 1998;26(2):334-8.
71. Dora CL, Souza LC. New commercial formulations of amphotericin B. *Rev Cienc Med*. 2005;14(2):187-97.
72. Rust DM, Jameson G. [The novel lipid delivery system of amphotericin B: drug profile and relevance to clinical practice]. *Oncol Nurs Forum*. 1998;25(1):35-48. Portuguese.
73. Lister J. Amphotericin B lipid complex (Abelcet) in the treatment of invasive mycoses: the north American experience. *Eur J Haematol Suppl*. 1996;57:18-23.
74. Barratt GM. Therapeutic applications of colloidal drug carriers. *Pharm Sci Technolo Today*. 2000;3(5):163-71.
75. Ambisome: anfotericina B lipossomal [bula de remédio]. Responsável técnico: Ademir Tesser. São Paulo: United Medical; 2015.
76. Abelcet: anfotericina B [bula de remédio]. Responsável técnico: Mônica Riyoko Nekozyuka. São Paulo: Teva Farmacêutica; 2016.
77. Clark JM, Whitney RR, Olsen SJ, George RJ, Swerdel MR, Kunselman L, et al. Amphotericin B lipid complex therapy of experimental fungal infections in mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35(4):615-21.
78. Ostrosky-Zeichner L, Marr KA, Rex JH, Cohen SH. Amphotericin B: time for a new "gold standard". *Clin Infect Dis*. 2003;37(3):415-25.
79. Maertens JA. History of the development of azole derivatives. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10 Suppl 1:1-10.
80. Tavares W. Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos. 3a ed.: São Paulo: Atheneu; 2001.
81. Ruhnke M, Schmidt-Westhausen A, Trautmann M. In vitro activities of voriconazole (UK-109,496) against fluconazole-susceptible and -resistant *Candida albicans* isolates from oral cavities of patients with human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41(3):575-7.
82. Noxafil: posaconazol [bula de remédio]. Responsável técnico: Cristina Matushima. São Paulo: Schering-Plough Indústria Farmacêutica; 2015.
83. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet*. 2003;362(9390):1142-51.
84. Chen SC, Slavin MA, Sorrell TC. Echinocandin antifungal drugs in fungal infections: a comparison. *Drugs*. 2011;71(1):11-41.

85. Sucher AJ, Chahine EB, Balcer HE. Echinocandins: the newest class of antifungals. *Ann Pharmacother*. 2009;43(10):1647-57.
86. Cappelletty D, Eiselstein-McKittrick K. The echinocandins. *Pharmacotherapy*. 2007;27(3):369-88.
87. Muñoz P, Valerio M, Vena A, Bouza E. Antifungal stewardship in daily practice and health economic implications. *Mycoses*. 2015;58 Suppl 2:14-25.
88. Giolo MP, Svidzinski TI. [Phisiopathogenesis, epidemiology and laboratory diagnosis of candidemia]. *J Bras Patol Med Lab*. 2010;46(3):225-34. Portuguese.
89. León C, Ostrosky-Zeichner L, Schuster M. What's new in the clinical and diagnostic management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2014;40(6):808-19.
90. Bailly S, Maubon D, Fournier P, Pelloux H, Schwebel C, Chapuis C, et al. Impact of antifungal prescription on relative distribution and susceptibility of *Candida* spp. - trends over 10 years. *J Infect*. 2016;72(1):103-11.
91. Pfeiffer CD, Samsa GP, Schell WA, Reller LB, Perfect JR, Alexander BD. Quantitation of *Candida* CFU in initial positive blood cultures. *J Clin Microbiol*. 2011;49(8):2879-83.
92. Racil Z, Kocmanova I, Lengerova M, Weinbergerova B, Buresova L, Toskova M, et al. Difficulties in using 1,3-beta-D-glucan as the screening test for the early diagnosis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies - high frequency of false-positive results and their analysis. *J Med Microbiol*. 2010;59(Pt 9):1016-22.
93. Del Bono V, Delfino E, Furfaro E, Mikulska M, Nicco E, Bruzzi P, et al. Clinical performance of the (1,3)-beta-D-glucan assay in early diagnosis of nosocomial *Candida* bloodstream infections. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;18(12):2113-7.
94. Morris AM, Brener S, Dresser L, Daneman N, Dellit TH, Avdic E, et al. Use of a structured panel process to define quality metrics for antimicrobial stewardship programs. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(5):500-6.
95. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Executive summary: implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(10):1197-202.
96. Ibrahim OM, Polk RE. Antimicrobial use metrics and benchmarking to improve stewardship outcomes methodology, opportunities, and challenges. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(2):195-214.
97. Rodrigues JF. Vigilância do consumo de antibacterianos em meio hospitalar [dissertação]. [Lisboa]: Universidade de Lisboa, Faculdade de Medicina; 2012.
98. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2017 [Internet]; c2016 [cited 2017 Sep 18]. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
99. Polk RE, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, MacDougall C. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy. *Clin Infect Dis*. 2007;44(5):664-70.

100. Zagorski BM, Trick WE, Schwartz DN, Wisniewski MF, Hershow RC, Fridkin SK, et al. The effect of renal dysfunction on antimicrobial use measurements. *Clin Infect Dis*. 2002;35(12):1491-7.
101. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Código ATC [Internet]; [2017?] [citado 2017 Set 18]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/substancia/atc.htm>
102. Public Health Ontario. Antimicrobial Stewardship: metrics and evaluation 2014. Available from: www.publichealthontario.ca/en/eRepository/Antimicrobial_Stewardship_Metrics_Evaluation_2014.pdf
103. Puig-Asensio M, Fernández-Ruiz M, Aguado JM, Merino P, Lora-Pablos D, Guinea J, et al. Propensity score analysis of the role of initial antifungal therapy in the outcome of *Candida glabrata* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(6):3291-300.
104. Nucci M, Colombo AL. Risk factors for breakthrough candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21(3):209-11.
105. Savage RD, Fowler RA, Rishu AH, Bagshaw SM, Cook D, Dodek P, et al. The effect of inadequate initial empiric antimicrobial treatment on mortality in critically ill patients with bloodstream infections: a multi-centre retrospective cohort study. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154944.
106. Colombo AL, Guimaraes T, Camargo LF, Richtmann R, Queiroz-Telles F, Salles MJ, et al. Brazilian guidelines for the management of candidiasis - a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. *Braz J Infect Dis*. 2013;17(3):283-312.
107. Hospital Israelita Albert Einstein. Diretrizes sobre tratamento de infecções fúngicas [protocolo institucional]. [2015 Mar 10; atualizado 2016 Set 27; Toniolo AR].
108. Steel RG. Some rank sum multiple comparisons tests. *Biometrics*. 1961;17(4):539-52.
109. Zarb P, Amadeo B, Muller A, Drapier N, Vankerckhoven V, Davey P, Goossens H; ESAC-3 hospital care subproject group. Antifungal therapy in European hospitals: data from the ESAC point-prevalence surveys 2008 and 2009. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(10):E389-95.
110. de Souza MC, dos Santos AG, Reis AM. Drug utilization study of systemic antifungal agents in a Brazilian tertiary care hospital. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(6):1398-406.
111. Gross BN, Steib-Bauert M, Kern WV, Knoth H, Borde JP, Krebs S, et al. Hospital use of systemic antifungal drugs: a multi-center surveillance update from Germany. *Infection*. 2015;43(4):423-9.
112. de With K, Steib-Bauert M, Knoth H, Dörje F, Strehl E, Rothe U, et al. Hospital use of systemic antifungal drugs. *BMC Clin Pharmacol*. 2005;5:1.
113. Bansal D, Mangla S, Undela K, Gudala K, D'Cruz S, Sachdev A, et al. Measurement of adult antimicrobial drug use in tertiary care hospital using defined daily dose and days of therapy. *Indian J Pharm Sci*. 2014;76(3):211-7.
114. Guillot J, Lebel D, Roy H, Ovetchkine P, Bussieres JF. Usefulness of defined daily dose and days of therapy in pediatrics and obstetrics-gynecology: a comparative analysis of

antifungal drugs (2000-2001, 2005-2006, and 2010-2011). *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2014;19(3):196-201.

115. Menzin J, Meyers JL, Friedman M, Perfect JR, Langston AA, Danna RP, et al. Mortality, length of hospitalization, and costs associated with invasive fungal infections in high-risk patients. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66(19):1711-7.

116. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis.* 2005;41(9):1232-9.

117. Ashley ED. Pharmacoeconomics of antifungal therapy: current considerations. *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24(Suppl 2):S30-40.

118. Pfaller MA, Andes DR, Diekema DJ, Horn DL, Reboli AC, Rotstein C, et al. Epidemiology and outcomes of invasive candidiasis due to non-albicans species of *Candida* in 2,496 patients: data from the prospective antifungal therapy (PATH) registry 2004-2008. *PLoS One.* 2014;9(7):e101510.

119. Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K, Madec Y, Denoeud-Ndam L, Wolff M, et al. Worrisome trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002-2010). *Intensive Care Med.* 2014;40(9):1303-12.

120. Brito LR, Guimarães T, Nucci M, Rosas RC, Almeida LP, da Matta DA, et al. Clinical and microbiological aspects of candidemia due to *Candida parapsilosis* in Brazilian tertiary care hospitals. *Med Mycol.* 2006;44(3):261-6.

121. Villalobos JM, Castro JA, Avilés A, Peláez MC, Somogyi T, Sandoval L. [*Candida parapsilosis*: a major cause of bloodstream infection in a tertiary care hospital in Costa Rica]. *Rev Chilena Infectol.* 2016;33(2):159-65. Spanish.

122. Nucci M, Thompson-Moya L, Guzman-Blanco M, Tiraboschi IN, Cortes JA, Echevarría J, Sifuentes J, Zurita J, Santolaya ME, Alvarado Matute T, de Queiroz Telles F, Colombo AL; Latin America Invasive Mycosis Network. Recommendations for the management of candidemia in adults in Latin America. *Rev Iberoam Micol.* 2013;30(3):179-88.

123. Fournier P, Schwebel C, Maubon D, Vesin A, Lebeau B, Foroni L, et al. Antifungal use influences *Candida* species distribution and susceptibility in the intensive care unit. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(12):2880-6.

124. Bailly S, Leroy O, Azoulay E, Montravers P, Constantin JM, Dupont H, Guillemot D, Lortholary O, Mira JP, Perrigault PF, Gangneux JP, Timsit JF; AmarCAND2 Study Group. Impact of echinocandin on prognosis of proven invasive candidiasis in ICU: a post-hoc causal inference model using the AmarCAND2 study. *J Infect.* 2017;74(4):408-17.

125. Lockhart SR, Iqbal N, Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, Bolden CB, et al. Species identification and antifungal susceptibility testing of *Candida* bloodstream isolates from population-based surveillance studies in two U.S. cities from 2008 to 2011. *J Clin Microbiol.* 2012;50(11):3435-42.

126. Kim SH, Shin JH, Kim EC, Lee K, Kim MN, Lee WG, et al. The relationship between antifungal usage and antifungal susceptibility in clinical isolates of *Candida*: a multicenter Korean study. *Med Mycol.* 2009;47(3):296-304.

127. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Merelli M, Trucchi C, De Pascale G, et al. A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med.* 2014;40(6):839-45.
128. Kludze-Forson M, Eschenauer GA, Kubin CJ, Della-Latta P, Lam SW. The impact of delaying the initiation of appropriate antifungal treatment for *Candida* bloodstream infection. *Med Mycol.* 2010;48(2):436-9.
129. Murri R, Scoppettuolo G, Ventura G, Fabbiani M, Giovannenze F, Taccari F, et al. Initial antifungal strategy does not correlate with mortality in patients with candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;35(2):187-93.
130. Kett DH, Shorr AF, Reboli AC, Reisman AL, Biswas P, Schlamm HT. 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.
131. Wang JF, Xue Y, Zhu XB, Fan H. Efficacy and safety of echinocandins versus triazoles for the prophylaxis and treatment of fungal infections: a meta-analysis of RCTs. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(4):651-9.
132. Kale-Pradhan PB, Morgan G, Wilhelm SM, Johnson LB. Comparative efficacy of echinocandins and nonechinocandins for the treatment of *Candida parapsilosis* infections: a meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2010;30(12):1207-13.
133. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP, Carlet J, Reynes J, Rosenheim M, Regnier B, Lortholary O; AmarCand Study Group. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med.* 2009;37(5):1612-8.
134. Guimarães T, Nucci M, Mendonça JS, Martinez R, Brito LR, Silva N, et al. Epidemiology and predictors of a poor outcome in elderly patients with candidemia. *Int J Infect Dis.* 2012;16(6):e442-7.

Abstract

Purpose: Describe and analyze trends in antifungal consumption through metrics, Defined Daily Dose and Days of antifungal Therapy. To determine and to identify the microbiological profile, the time of beginning of the empirical therapy, the adequacy after the result of the blood culture positive for *Candida* and the impact on the rate of in-hospital mortality in the patients with candidemia. **Methods:** This study was performed in a tertiary care, private hospital in São Paulo, Brazil. A retrospective cohort study was conducted from 2008 to 2016 to analyse the consumption of antifungal therapy, and from 2012 to 2016 to analyse cases of candidemia. **Results:** A total of 11,273 admissions were identified with a prescription of at least one type of antifungal. Fluconazole was the most prescribed antifungal in general antifungal consumption. Through metrics for antifungal consumption, Defined Daily Dose and Days of Therapy, we observed an increase over time in the liposomal amphotericin B, micafungin and voriconazole consumption. *Candida albicans* was the most isolated species in blood cultures, followed by *C. parapsilosis*, *C. glabrata* and *C. tropicalis*. With regard to candidemia, samples from 115 patients were analyzed. In 44.3% of the cases, empirical therapy was started within 24 hours after blood culture collection, and in 81.7% of the cases the antifungal was adequate according to the results of the antifungigram examination, both of which had no association with the in-hospital mortality rate. **Conclusions:** This study reinforces the importance of monitoring the consumption of antifungal drugs through the metrics Defined Daily Dose and Days of Therapy and, and the role of pharmacist in this context, supporting in the proposal of actions that lead to rational use and, consequently, reduce the appearance of resistant strains.

Apêndices

Apêndice 1. Correlação entre dose diária definida e dias de terapia de antifúngicos por 1000 pacientes-dia, de 2008 a 2016 (anual)

Apêndice 2. Correlação entre dose diária definida e dias de terapia de antifúngicos por 1000 pacientes-dia, de 2008 a 2016 (trimestral) N=36