

Perfil do uso de antifúngicos sistêmicos em uma Unidade de Terapia Intensiva de um hospital de alta complexidade

Profile of systemic antifungal use in an Intensive Care Unit of a high complexity hospital

Perfil de uso de antimicológicos sistêmicos en una Unidad de Cuidados Intensivos de un hospital de alta complejidad

Recebido: 23/03/2022 | revisado: 29/03/2022 | aceito: 15/04/2022 | publicado: 19/04/2022

Sabrina Santarém de Moraes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0193-7722>

Hospital Universitário Getúlio Vargas, Brasil

E-mail: sabrina.smoraes@yahoo.com.br

Rebeka Caribé Badin

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0385-1498>

Hospital Universitário Getúlio Vargas, Brasil

E-mail: rebekaaalves@hotmail.com

Resumo

Nas últimas décadas, houve um aumento considerável na incidência e diversidade de infecções fúngicas, estima-se que 1,5 milhões de pacientes morrem anualmente no âmbito hospitalar em decorrência das infecções fúngicas invasivas. O objetivo deste artigo é avaliar o perfil de utilização de antifúngicos em adultos na UTI de um Hospital Universitário. Trata-se de um estudo transversal e retrospectivo realizado na UTI do Hospital Universitário Getúlio Vargas, localizado no Estado do Amazonas, pertencente ao Sistema Único de Saúde (SUS), no período de março/2019 a maio/2021. Ao total cem pacientes foram incluídos no estudo, a média de idade foi de $53,86 \pm 16,11$ anos e o tempo médio de permanência na unidade hospitalar foi de $41,08 \pm 29,09$ dias. A principal indicação para terapia antifúngica foi tratamento de infecção por cândida, seguida de infecções do trato respiratório. Dentre os tratamentos antifúngicos prescritos destacou-se a micafungina. Quando analisada o consumo por DDD observou-se que nos últimos anos ocorreu um aumento gradativo na utilização de micafungina. Nesse sentido, conclui-se que as complicações advindas da infecção por COVID-19 alteraram o perfil de utilização dessa importante classe. Nesse contexto, a CCIH representa um dos alicerces para instituição de critérios adequados na escolha da terapia antifúngica.

Palavras-chave: Agentes antifúngicos; Equinocandinas; Ensino de saúde; Unidade de terapia intensiva.

Abstract

In recent decades, there has been a considerable increase in the incidence and diversity of fungal infection. As a result, 1.5 million patients die annually in hospitals due to invasive fungal infections. This article aims to evaluate the profile of antifungal use in adults in the ICU of a University Hospital. This is a cross-sectional and retrospective study carried out in the ICU of the Getúlio Vargas University Hospital, located in the State of Amazonas, belonging to the Unified Health System (SUS), from March/2019 to May/2021. A total of 100 patients were included in the study, the mean age was 53.86 ± 16.11 years, and the mean length of stay in the hospital was 41.08 ± 29.09 days. The main indication for antifungal therapy was the treatment of candida infection, followed by respiratory tract infections. Among the antifungal treatments prescribed, micafungin stood out. When analyzing consumption by DDD, it was observed that there had been a gradual increase in the use of micafungin in recent years. That way, it is concluded that the complications resulting from the infection by COVID-19 changed the profile of use of this important class. In this context, the CCIH is one of pillars for establishing adequate criteria in the choice of antifungal therapy.

Keywords: Antifungal agent; Echinocandins; Health teaching; Intensive care unit.

Resumen

En las últimas décadas, ha habido un aumento considerable en la incidencia y diversidad de infecciones fúngicas, se estima que 1,5 millones de pacientes mueren anualmente en los hospitales como resultado de infecciones fúngicas invasivas. El objetivo de este artículo es evaluar el perfil de uso de antifúngicos en adultos en la UCI de un Hospital Universitario. Se trata de un estudio transversal y retrospectivo realizado en la UTI del Hospital Universitario Getúlio Vargas, ubicado en el Estado de Amazonas, perteneciente al Sistema Único de Salud (SUS), de marzo/2019 a mayo/2021. Se incluyeron en el estudio un total de 100 pacientes, la edad media fue de $53,86 \pm 16,11$ años y la estancia media hospitalaria fue de $41,08 \pm 29,09$ días. La principal indicación para la terapia antifúngica fue el tratamiento de la infección por cándida, seguida de las infecciones del tracto respiratorio. Entre los tratamientos antifúngicos prescritos destacaba la micafungina. Al analizar el consumo por DDD se observó que en los últimos años

se ha producido un incremento paulatino en el uso de micafungina. Sin embargo, se concluye que las complicaciones derivadas de la infección por COVID-19 cambiaron cualitativamente el perfil de uso de esta importante clase. En este contexto, el CCIH representa una de las bases para el establecimiento de criterios adecuados en la elección de la terapia antifúngica.

Palabras clave: Agentes antifúngicos; Equinocandinas; Enseñanza en salud; Unidad de cuidados intensivos.

1. Introdução

Nas últimas décadas, houve um aumento considerável na incidência e diversidade de infecções fúngicas (Prentice, 2000). Estima-se que 1,5 milhões de pacientes morrem anualmente no âmbito hospitalar em decorrência das infecções fúngicas invasivas (IFI), tornando-a um verdadeiro desafio global sanitário. O tipo de fungo e a localização da infecção influenciam na mortalidade e acomete principalmente os pacientes imunocomprometidos (Lin, 2001) que tem seu sistema imunológico alterado devido aos tratamentos com quimioterápicos, uso de corticoides, recebimentos de transplantes e/ou possuem infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV). A incidência das IFI's se tornou uma complicação importante em pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (Lumbreras, 2003). Elas estão relacionadas com enfermidades de base do paciente - doenças oncológicas, hematológicas, imunológicas (Zarb, 2012) - e atualmente relacionadas também com a *Coronavirus disease* (COVID-19), onde as complicações pulmonares, a necessidade de suporte respiratório mecânico e o cuidado crítico, fizeram com que muitos pacientes tratados em UTI desenvolvessem infecção de corrente sanguínea por *Cândida*, mas os relatos são ainda escassos (Bishburg, 2021). Comparando com as doenças causadas por outros agentes infecciosos, as doenças fúngicas ainda são pouco estudadas, contudo a taxa de mortalidade relacionada a elas é consideravelmente maior. As opções de tratamento são escassas e limitadas a poucas classes de drogas (Sardi, 2013). Atualmente o arsenal terapêutico para combater as infecções fúngicas se restringe a 03 famílias de antifúngicos: polienos, azóis e equinocandinas (Lumbreras, 2003).

Ademais, o uso indiscriminado desses medicamentos gera várias consequências negativas ao paciente tais como: efeito terapêutico diminuído, aumento das reações adversas, da resistência microbiana, da morbimortalidade e dos custos, principalmente hospitalares (Souza, 2017), tanto é que na década de 80, já haviam vários relatórios descrevendo um aumento na frequência de infecções graves causadas principalmente por *Candida* spp. e em 1990, havia grande preocupação por parte de investigadores sobre a correlação entre o uso indiscriminado de fluconazol e a seleção de cepas e espécies resistentes (Zarb, 2012). A resistência aos azóis e a toxicidade renal da anfotericina B, abriram caminho para a utilização das equinocandinas tornando-as alternativas para o tratamento das IFI's causadas principalmente por fungos dos gêneros *Candida* e *Aspergillus* (Cortes, 2011). Considerando a segurança dos antifúngicos, seu espectro de atividade, as resistências que se tem descrito ao longo dos anos e a limitação de opções terapêuticas, faz-se necessário um esforço da comunidade científica para o desenvolvimento de novos antifúngicos com mecanismos de ação e alvos diferentes (Lumbreras, 2003).

O presente estudo tem como objetivo avaliar o perfil de utilização de antifúngicos em adultos na UTI de um hospital universitário situado na região Norte.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo transversal e retrospectivo realizado na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Universitário Getúlio Vargas, localizado no Estado do Amazonas, pertencente ao Sistema Único de Saúde (SUS). Os dados foram coletados através dos prontuários, das prescrições médicas e das solicitações de antimicrobianos encaminhadas para Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) dos pacientes internados na UTI, no período de março de 2019 a maio de 2021. Os critérios de inclusão foram todos os prontuários dos pacientes com idade maior ou igual a 18 anos e que tenham prescritos pelo menos um antifúngico sistêmico e o critério de exclusão foi tempo de internamento inferior a 24 horas. A pesquisa foi

aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Amazonas, sob protocolo de número CAAE nº 4.795.456, por se tratar de uma revisão retrospectiva de dados, foi solicitado isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). A uniformidade da coleta de dados foi garantida através do preenchimento de um questionário individualizado, as variáveis analisadas foram: sexo, idade, tempo de permanência, diagnóstico de admissão hospitalar e indicação de uso de antifúngico sistêmico e outros aspectos farmacológicos da terapia antifúngica desses pacientes.

Para avaliação do consumo de antimicrobianos, a metodologia adotada foi *Anatomical Therapeutic Chemical / Dose* definida Diária (ATC/DDD) preconizada pela Organização Mundial da Saúde. A DDD mensura as tendências de consumo de medicamentos, fornecendo uma análise comparativa e quantitativa referente ao consumo de antimicrobianos (Souza, 2017). Para o cálculo da DDD por 1000 pacientes-dia foi adotada a fórmula preconizada pela ANVISA (BRASIL, 2017).

$$DDD = \left(\frac{A}{B}\right) * 1000 / P$$

Onde:

A= Total do antimicrobiano consumido em gramas (g), no período de tempo considerado B= Dose diária padrão do antimicrobiano calculado em gramas para adulto de 70kg, sem insuficiência renal (definido pela OMS)

P= Pacientes-dia, no período de tempo considerado

A compilação dos dados foi realizada através do Software Microsoft Excel® 2019. Os resultados foram apresentados em forma de tabelas e gráficos. Para as variáveis quantitativas foram calculadas a média e o desvio padrão.

3. Resultados

De um total de 1.302 pacientes internados na UTI, no período estudado, 100 (7,68%) pacientes fizeram a utilização de antifúngicos sistêmicos. O quadro 1 apresenta informações sobre as características clínicas e demográficas dos pacientes que utilizaram antifúngicos sistêmicos durante o período do estudo.

Quadro 1. Características clínicas e demográficas dos pacientes internados na UTI.

Sexo	(n)	Porcentagem
Masculino	55	55
Feminino	45	45
Idade (anos)	Média, DP	Mínima/Máxima
	53,86 ± 16,11	19/86
Enfermidade de base		
Pulmonar (COVID-19)	29	29
Oncológica	24	24
Renal	12	12
Pulmonar (Outros)	10	10
Outros	8	8
Hematológica	6	6
Cerebral	4	4
Hepática	4	4
Imunológica	3	3
Tempo de permanência (dias)	Média, DP	Mínimo /Máximo
	41,08 ± 29,09	2/122
Total	100	100

Fonte: Dados do estudo - Hospital Universitário Getúlio Vargas, Amazonas (2021).

Do total de participantes, 55% eram do sexo masculino e 45% do sexo feminino. A média de idade foi de 53,86 ± 16,11 anos, variando de 19 a 86 anos. O tempo médio de permanência na unidade hospitalar foi de 41,08 ± 29,09 dias, sendo 2 dias o tempo mínimo e 122 dias o tempo máximo.

No que diz respeito as enfermidades de base, a principal causa de admissão na UTI foi Covid-19 correspondendo a 29% dos casos, seguido por doenças oncológicas (24%), doenças renais (12%), outras doenças pulmonares (10%), doenças hematológicas (8%), doenças relacionadas ao sistema nervoso central e hepático (8%) e patologias do sistema imunológico (3%).

As indicações/hipóteses diagnósticas para escolha da terapia antifúngica durante o período estudado foram: infecção por cândida e outras indicações (26%); infecção do trato respiratório (12%); outras infecções fúngicas (10%); choque séptico/sepsis (9%); infecção de corrente sanguínea (8%); COVID-19 e pneumonia (12%); insuficiência respiratória aguda (4%); neoplasias, insuficiência renal aguda (IRA) e IRA associada à COVID-19 (9%); infecção do trato urinário (ITU), osteomielite e pneumonia associada à COVID-19 (6%); neutropenia febril, abscesso abdominal, amputação suprapatelar e aplasia pós QT (4%), conforme quadro 2.

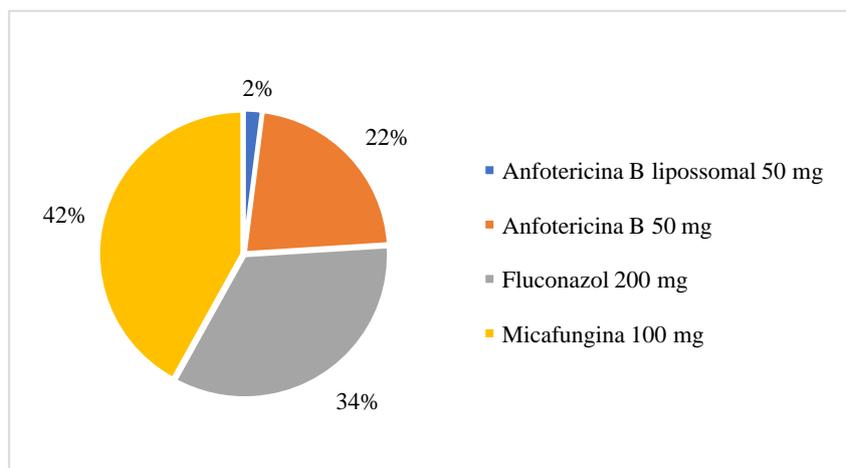
Quadro 2. Indicação / Hipóteses diagnósticas para o uso de antifúngicos na UTI.

	(n)	(%)
Cândida	13	13
Outras indicações	13	13
Infecção do trato respiratório	12	12
Outras Infecções fúngicas	10	10
Choque séptico / Sepses	9	9
Infecção de corrente sanguínea	8	8
COVID-19	6	6
Pneumonia	6	6
Insuficiência respiratória aguda	4	4
Neoplasia	3	3
Insuficiência renal aguda	3	3
Insuficiência renal aguda + COVID-19	3	3
Infecção do trato urinário	2	2
Osteomielite	2	2
Pneumonia + COVID-19	2	2
Neutropenia febril	1	1
Abcesso abdominal	1	1
Amputação suprapatelar	1	1
Aplasia Pós QT	1	1
Total	100	100

Fonte: Dados do estudo - Hospital Universitário Getúlio Vargas, Amazonas (2021).

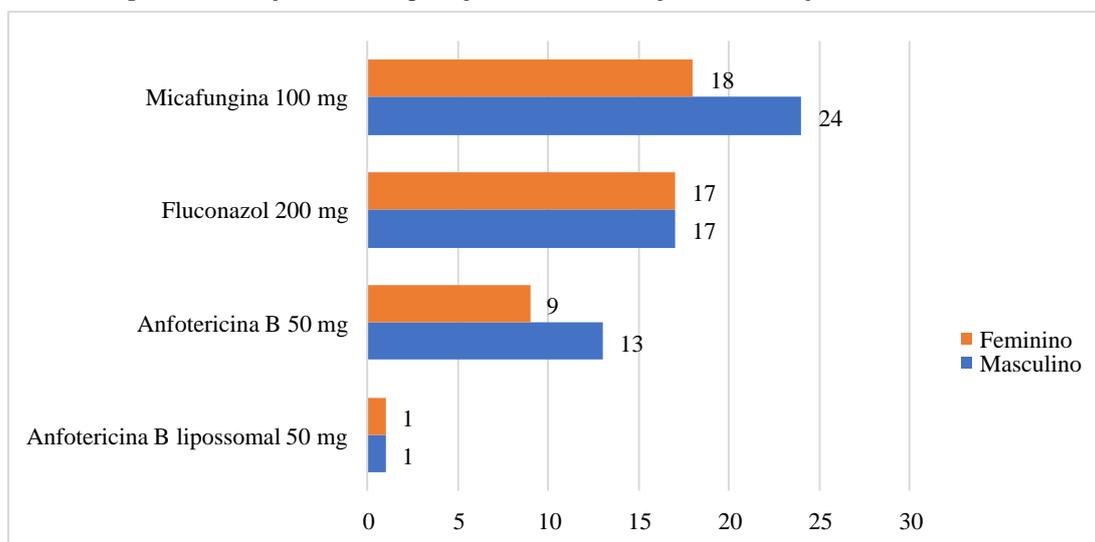
O tratamento antifúngico mais prescrito na UTI foi a micafungina 100 mg (42%), seguido por fluconazol (34%), anfotericina B (22%) e anfotericina B lipossomal (2%). No que diz respeito ao sexo, o presente estudo obteve para sexo masculino e para sexo feminino os seguintes percentuais: 24% e 18%, 17% para ambos os sexos, 13% e 9% e 1% para ambos os sexos, para micafungina, fluconazol, anfotericina B e anfotericina B lipossomal, respectivamente (Figuras 1 e 2).

Figura 1. Antifúngicos mais utilizados na UTI no período de março/2019 a maio/2021.



Fonte: Dados do estudo - Hospital Universitário Getúlio Vargas, Amazonas (2021).

Figura 2. Utilização de antifúngicos por sexo na UTI no período de março/2019 a maio/2021.



Fonte: Dados do estudo - Hospital Universitário Getúlio Vargas, Amazonas (2021).

O estudo constatou que a média de utilização de antifúngicos foi de $6,43 \pm 4,68$ dias e estão detalhadas por grupos farmacológicos no Quadro 3. A micafungina foi mais prescrita para tratamento de complicações associadas pela infecção de COVID-19, seguida de infecção por cândida e infecções de corrente sanguínea. Em ambos os casos, a posologia adotada foi 100 mg a cada 24 horas sem dose de ataque.

Quadro 3. Média de utilização de antifúngicos por grupo farmacológico.

Antifúngicos	Grupo Farmacológico	Média, DP (dias)	Média Geral, DP (dias)
Micafungina 100 mg	Equinocandinas	$7,3 \pm 0,76$	$6,43 \pm 4,68$
Anfotericina B 50 mg	Polienos	$6,3 \pm 5,36$	
Anfotericina B lipossomal 50 mg			
Fluconazol 200 mg	Triazol	$5,5 \pm 0,64$	

Fonte: Dados do estudo - Hospital Universitário Getúlio Vargas, Amazonas (2021).

O segundo medicamento mais prescrito foi o fluconazol 200 mg para tratamento de cãndida e outras indicações. Na maioria dos casos, a posologia adotada foi 200mg a cada 24 horas e dose de ataque 200 mg de 12 em 12 horas. O terceiro medicamento mais prescrito foi a anfotericina B 50 mg para tratamento de infecção do trato respiratório. Em ambos os casos, a posologia adotada foi 50 mg a cada 24 horas sem dose de ataque e por fim, o medicamento menos prescrito foi a anfotericina B lipossomal 50 mg para tratamento de cãndida, seguida por amputação suprapatelar. A posologia média adotada foi de 225 mg a cada 24 horas sem dose de ataque.

Em relação a DDD, referente ao tempo analisado houve um aumento significativo de pacientes internados na UTI. Seguindo essa mesma tendência, o consumo geral de antifúngicos teve uma elevação considerável, conforme Quadro 4.

Quadro 4. Avaliação do consumo de Antifúngicos por Dose definida Diária (ATC/DDD).

Ano	Antifúngico	Paciente-dia	Consumo (DDD)
2019 ¹	Anfotericina B convencional	658	267,17
	Anfotericina B lipossomal		11,67
	Fluconazol		252,85
	Micafungina		77,42
2020	Anfotericina B convencional	3110	139,96
	Anfotericina B lipossomal		37,28
	Fluconazol		493,43
	Micafungina		191,98
2021 ²	Anfotericina B convencional	4509	60,18
	Anfotericina B lipossomal		0
	Fluconazol		11,51
	Micafungina		164,56

¹ Referente ao período de março a dezembro de 2019.² Referente ao período de janeiro a maio de 2021.
Fonte: Dados do estudo - Hospital Universitário Getúlio Vargas, Amazonas (2021).

Observou-se que no período avaliado no ano 2019, a anfotericina B convencional foi o antifúngico mais consumido, seguido de fluconazol, micafungina e anfotericina B lipossomal. Quando observamos o ano de 2020, o consumo de fluconazol foi destaque, enquanto que no período analisado de 2021 a micafungina assumiu o primeiro lugar. A oscilação do consumo de fluconazol pode ser justificado pelo surgimento de espécies menos susceptíveis a outros antifúngicos e pela emergência das complicações advindas da infecção pela COVID-19.

4. Discussão

Estudos que avaliam o perfil do uso de antifúngicos são importantes, pois são essenciais para comparar o consumo de antifúngicos em diferentes serviços e principalmente acompanhar a tendência de uso em diferentes períodos em uma unidade hospitalar. Ademais, a realização de estudos farmacoepidemiológicos, sinalizam alertas de surtos infecciosos e servem como subsídios para atuação da CCIH e para o aprimoramento do programa stewardship de antifúngicos (Almeida Silva, 2018; Mondain, 2013). Nesse contexto, o monitoramento dessa classe é uma ferramenta valiosa para otimizar os gastos, desenvolver estratégias para racionalização do uso e prevenir a disseminação de resistência microbiana (Almeida Silva, 2018). A importância do presente estudo foi avaliar o perfil dos pacientes submetidos à terapia antifúngica, bem como o consumo desses agentes pelo método DDD.

Dos cem pacientes avaliados durante o estudo, houve um predomínio do sexo masculino em acordo com os resultados encontrados por Colombo (2006) e Nucci (2021). A média de idade foi de $53,86 \pm 16,11$ anos em consonância com

Nucci (2021) e Macauley e Epelbaum (2021) e o tempo médio de internamento de $41,08 \pm 29,09$, seguindo os resultados dos estudos de Koehler (2019) e Zuo (2021) que demonstraram um longo tempo de internação em UTI quando associado a candidemia.

Segundo Cortes e Russi (2011), pelo seu amplo espectro de segurança e eficácia, as equinocandinas tornaram-se uma ótima opção terapêutica já que demonstram eficácia semelhante e/ou maiores que os outros grupos farmacológicos de antifúngicos e com menos registros de reações adversas. Em consenso com nosso estudo, o tratamento antifúngico mais prescrito aos pacientes internados na UTI desta unidade hospitalar foi a micafungina, mas essa tendência tem que ser cuidadosamente monitorada, já que estudos apontam que a utilização da classe de equinocandinas, na última década, influenciou espectro e padrão de resistência dos antifúngicos. A farmacocinética, farmacodinâmica e mecanismo de inibição seletiva da síntese do 1,3- β -D-glucano fúngico, um componente essencial da parede celular do fungo, promove sua ação antifúngica, e devido a essas características esta classe tornou-se a primeira opção terapêutica, principalmente em ambiente de UTI devido à taxa de mortalidade estimada para candidíase invasiva (IC) variar de 30 a 40%. A taxa de incidência global de candidemia está em ascensão devido a um aumento da população idosa, da população recebendo terapia imunossupressora e a maior sobrevivência de pacientes com doenças anteriormente consideradas letais (Kovács, 2021; Kim, 2020; Wasmann, 2018; Boonstra, 2017; Herbrecht, 2005).

A micafungina encontra-se registrada nas agências reguladoras para o tratamento de candidíase invasiva e esofágica, além da profilaxia de infecções por *Candida* em adultos e crianças, sendo a exposição média após uma única dose intravenosa de 100 mg em adultos saudáveis de 133 mg h/L. Tanto a exposição quanto a concentração plasmática máxima demonstram farmacocinética linear proporcional à dose (PK) em um intervalo de dose de 0,15-8 mg/kg. Em adultos saudáveis, a depuração (CL) é de 10,4 mL/h/kg e o volume de distribuição é de 0,2 L/kg; ambos são independentes da dose. A micafungina é metabolizada por arilsulfatase, catecol-O-metiltransferase e várias isoenzimas do citocromo P450 (CYP) (3A4, 1A2, 2B6 e 2C), apesar disso não necessita de nenhum ajuste de dose em caso de pacientes com disfunção hepática (Kovács, 2021; Wasmann, 2018; Boonstra, 2017; Herbrecht, 2005;)

Em relação ao consumo por DDD, percebemos que ocorreu um comportamento de decréscimo acentuado do consumo de anfotericina B convencional no período analisado, enquanto que o consumo de fluconazol teve uma oscilação flutuante e a micafungina teve um aumento expressivo do consumo. No que tange ao consumo de micafungina, tal fato ocorreu devido à emergência de complicações advindas da infecção pela COVID-19, dados corroborados por outros estudos apresentaram um aumento de uso de antifúngicos devido aumento das candidemias em pacientes com COVID-19 (Macauley, 2021; Nucci, 2021; Sosa-García, 2020). Segundo o estudo realizado por Bishburg (2021), pacientes com COVID-19 e que ingressaram na UTI, tiveram complicações do quadro clínico devido a candidemia. Tais pacientes faziam uso de dispositivos invasivos e foram tratados com antifúngicos da classe das equinocandinas seguido por triazol, em conformidade com nosso estudo.

No que concerne à análise de consumo por DDD é interessante destacar que essa unidade de medida é adequada para avaliar consumo de medicamentos pois permite a comparação de estudos, visto que independe do número de pacientes, das diferentes doses e do custo (Onzi, 2011; Rodrigues, 2010). Entretanto, esta unidade não demonstra o uso do medicamento sobre o paciente e nem aspectos clínicos (Collado, 2015).

5. Conclusão

O perfil epidemiológico dos pacientes que utilizaram terapia antifúngica foi majoritariamente do sexo masculino, com tempo médio de utilização de antifúngicos de $6,43 \pm 4,68$ dias. A principal causa de admissão na UTI foi Covid-19, seguido por doenças oncológicas e doenças renais. No que diz respeito a DDD, observou-se que no período avaliado no ano 2019, a anfotericina B convencional foi o antifúngico mais consumido, enquanto que no ano de 2020, o consumo de fluconazol foi

destaque, e por último, no período analisado de 2021 a micafungina assumiu o primeiro lugar. Nesse sentido, conclui-se que as complicações advindas da infecção por COVID-19 alteraram o perfil de utilização dessa importante classe. Uma grande preocupação é a falta de critérios na escolha da terapia mais adequada para o início do tratamento com tais medicamentos, visto que há escassez de opções terapêuticas e o seu uso abusivo está ocasionando aumento da resistência microbiana. Nesse contexto, a CCIH representa um dos alicerces para instituição de critérios adequados na escolha da terapia antifúngica.

Para perspectivas de futuros trabalhos, seria interessante realizar um acompanhamento desses pacientes para identificar o perfil dos agentes etiológicos responsáveis pelas infecções fúngicas, bem como a susceptibilidade dos mesmos no intuito de constatar o uso correto dessa importante classe.

Referências

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (2017). Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde. Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde. Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde.
- Almeida Silva, F. A. A., Trajano, L. P. B., Nogueira, N. C., Sousa, K. S., Coêlho, M. L. & Nunes, M. R. C. M. J. (2018). Análise do consumo e custo de antifúngicos em um Hospital Universitário, *Ciênc. Saúde*, 1(1), 61-8.
- Bishburg, E., Okoh, A., Nagarakanti, S. R., Lindner, M., Migliore, C. & Patel, P. (2021). Fungemia in COVID-19 ICU patients, a single medical center experience. *J Med Virol*, 93, 2810–2814.
- Boonstra, J. M., van der Elst, K. C., Veringa, A., Jongedijk, E. M., Brüggemann, R. J., Koster, R. A., Kampinga, G. A., Kosterink, J. G., van der Werf, T. S., Zijlstra, J. G., Touw, D. J., & Alffenaar, J. W. C. (2017). Pharmacokinetic properties of micafungin in critically ill patients diagnosed with invasive candidiasis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(12), e01398-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.01398-17>.
- Collado, R., Losa, J. E., Álvaro, E. A., Toro, P., Moreno, L. & Pérez, M. (2015). Evaluación del consumo de antimicrobianos mediante DDD/100 estancias versus DDD/100 altas em la implantación de un Programa de Optimización del Uso de Antimicrobianos. *Rev Esp Quimioter*, 28(6), 317-321.
- Colombo, A. L., Nucci, M., Park, B. J., Nouér, S. A., Arthington-Skaggs, B., da Matta, D. A., Warnock, D., Morgan, J., & Brazilian Network Candidemia Study (2006). Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *Journal of clinical microbiology*, 44(8), 2816–2823. <https://doi.org/10.1128/JCM.00773-06>.
- Cortes, L. J. A. & Russi, N. J. A. (2011). Equinocandinas. *Rev Chil Infect.*, 28(6), 529-536.
- Gomes, M. J. V. M. & Reis, A. M. M. (2001). *Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar*. Atheneu, 559.
- Herbrecht, R., Nivoix, Y., Fohrer, C., Natarajan-Amé, S. & Letscher-Bru, V. (2005). Management of systemic fungal infections: alternatives to itraconazole. *J Antimicrob Chemother*, 56(1), 39-48.
- Kim, E. J., Lee, E., Kwak, Y. G., Yoo, H. M., Choi, J. Y., Kim, S. R., Shin, M. J., Yoo, S., Cho, N., & Choi, Y. H. (2020). Trends in the Epidemiology of Candidemia in Intensive Care Units From 2006 to 2017: Results From the Korean National Healthcare-Associated Infections Surveillance System. *Frontiers in Medicine*, 7, 606976.
- Koehler, P., Stecher, M., Cornely, O. A., Koehler, D., Vehreschild, M., Bohlius, J., Wisplinghoff, H., & Vehreschild, J. J. (2019). Morbidity and mortality of candidaemia in Europe: an epidemiologic meta-analysis. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 25(10), 1200–1212. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.04.024>.
- Kovács, R., Tóth, Z., Locke, J. B., Forgács, L., Kardos, G., Nagy, F., Borman, A. M., & Majoros, L. (2021). Comparison of In Vitro Killing Activity of Rezafungin, Anidulafungin, Caspofungin, and Micafungin against Four *Candida auris* Clades in RPMI-1640 in the Absence and Presence of Human Serum. *Microorganisms*, 9(4), 863. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9040863>.
- Lin, S.J., Schranz, J. & Teutsch, S. M. (2001). Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clinical Infectious Diseases*, 32(3), 358-66.
- Lumbreras, C., Lizasoain, M. & Aguado, J.M. (2003). Antifúngicos de uso sistêmico. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 21(7), 366-380.
- Macauley, P. & Epelbaum, O. (2021). Epidemiology and Mycology of Candidaemia in non-oncological medical intensive care unit patients in a tertiary center in the United States: Overall analysis and comparison between non-COVID-19 and COVID-19 cases. *Mycoses*, 64(6), 634–640.
- Mondain, V., Lieutier, F., Hasseine, L., Gari-Toussaint, M., Poiree, M., Lions, C., & Pulcini, C. (2013). A 6-year antifungal stewardship programme in a teaching hospital. *Infection*, 41(3), 621–628. <https://doi.org/10.1007/s15010-013-0431-1>.
- Nucci, M., Barreiros, G., Guimarães, L. F., Deriquehem, V. A. S., Castiñeiras, A. C. & Nouér, S. A. (2021). Increased incidence of candidemia in a tertiary care hospital with the COVID-19 pandemic. *Mycoses*, 64(2), 152-156.
- Onzi, P. S., Hoffman, S. P. & Camargo, A. L. (2011). Avaliação do consumo de antimicrobianos injetáveis de um hospital privado no ano de 2009. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde*, 2(2), 20-5.
- Prentice, H. G., Kibbler, C. C. & Prentice, A. G. (2000). Towards a targeted, risk-based, antifungal strategy in neutropenic patients. *British Journal of Haematology*, 110(2), 273-284.

Rodrigues, F. D. & Bertoldi, A. D. (2010). Perfil de utilização de antimicorbianos de um hospital privado. *Ciênc. Saúde Colet*, 15(Supl. 1), 1239-1247.

Sardi, J. C. O., Pitangui, N. S., Gullo, F. P., Almeida, A. M. F. & Giannini, M. J. S. M. (2013). A Mini Review of *Candida* Species in Hospital Infection: Epidemiology, Virulence Factor and Drugs Resistance and Prophylaxis. *Trop Med Surg*, 1.

Sosa-García, J. O., Gutiérrez-Villaseñor, A. O., García-Briones, A., Romero-González, J. P., Juárez-Hernández, E. & González-Chon, O. (2020). Experience in the management of severe COVID-19 patients in an intensive care unit. Experiencia en el manejo de pacientes graves con COVID-19 en una unidad de terapia intensiva. *Cir Cir*, 88(5), 569-575.

Souza, F. C., Baroni, M. M. F. & Roese, F. M. (2017). Perfil de utilização de antimicrobianos na unidade de terapia intensiva de um hospital público. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde*, 8(4), 37-44.

Wasmann, R. E., Muilwijk, E. W., Burger, D. M., Verweij, P. E., Knibbe, C.A. & Brüggemann, R. J. (2018). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Micafungin. *Clin Pharmacokinet*, 57(3), 267-286.

Zarb, P., Amadeo, B., Muller, A., Drapier, N., Vankerckhoven, V., Davey, P. & Goossens, H. (2012). Antifungal therapy in European hospitals: data from the ESAC point-prevalence surveys 2008 and 2009. *Clin Microbiol Infect*, 18, E389–E395.

Zuo, X-S., Liu, Y. & Hu, K. (2021). Epidemiology and risk factors of candidemia due to *Candida parapsilosis* in an intensive care unit. *Rev Inst Med Trop São Paulo*, 63(20).