



ALBERT EINSTEIN
HOSPITAL ISRAELITA

Diretrizes Assistenciais

Infecções por Candida em unidade de terapia intensiva (UTI)

Versão eletrônica atualizada em maio/2012

Introdução

As infecções por espécies de *Candida* no ambiente hospitalar são complicações geralmente documentadas após período prolongado de exposição a diversos fatores de risco, particularmente, uso de antibióticos de amplo espectro, corticoterapia, cateter vascular em posição central, cirurgias de grande porte, quimioterapia, diálise, alimentação parenteral, entre outros.

A candidemia é a apresentação clínica das infecções por *Candida* spp, associada a maior mortalidade, sendo que a terapia antifúngica adequada e precoce eleva a sobrevida destes pacientes. A exposição aos azólicos, em especial ao fluconazol, no tratamento empírico ou profilático, parece ter um papel fundamental no desenvolvimento da resistência aos antifúngicos. O aumento desta resistência, especialmente nas espécies de *Candida*, tem associação com o uso inapropriado dos antifúngicos, a infecções persistentes, aumento da mortalidade e dos custos hospitalares.

O conhecimento do perfil epidemiológico dos pacientes que desenvolvem candidemia deve ser de domínio dos diferentes profissionais de saúde para que as diretrizes de tratamento sejam adequadas a realidade de cada hospital.

No HIAE foram avaliados os episódios de candidemia durante 10 anos, de 1997 a 2007, sendo que as espécies não albicans predominaram nestas infecções (em 56% dos episódios). Espécies associadas a maior resistência, especialmente ao fluconazol, estiveram presentes em 15% dos episódios (9% *Candida glabrata* e 6% *Candida krusei*). A mortalidade observada nestes pacientes foi elevada (44.2%), semelhante ao descrito em estudos prévios.

É fundamental estimular o uso racional destas drogas no ambiente hospitalar, visando diminuir a ocorrência de resistência, mas especialmente, promover a terapia mais adequada e com isso elevar a sobrevida destes pacientes.

O arsenal terapêutico atual

Classe	Principais drogas	Mecanismo de ação	Espectro de atividade	Observações
Polienos	Nistatina Anfotericina B - deoxicolato - lipossomal - complexo lipídico - dispersão coloidal	Conhecidos desde 1950, ligam-se ao ergosterol que é um importante constituinte da membrana citoplasmática fúngica, causando alteração da permeabilidade	Amplo espectro anti-fúngico. Sem atividade contra o gênero <i>Scedosporium</i> e parcial atividade para <i>Zygomycetes</i> e algumas espécies do gênero <i>Candida</i> , como p.ex, <i>Candida lusitanae</i>	Principal efeito colateral é a toxicidade renal, sendo mais frequente este evento com a anfotericina B deoxicolato.
Azólicos	Fluconazol Itraconazol Voriconazol Posaconazol	Interrompem a biossíntese do ergosterol através da via do citocromo P150, acumulando esteróides tóxicos na superfície da membrana e inibindo o crescimento e replicação do fungo	O amplo espectro de ação fica reservado aos dois últimos antifúngicos: voriconazol e posaconazol	
Equinocandinas	Caspofungina Micafungina Anidulafungina	Promovem uma inibição não competitiva da síntese de β -1,3-glucan, que é componente importante da parede fúngica.	Não apresenta atividade para a levedura <i>Cryptococcus</i> spp, bem como os <i>Zygomycetes</i> , <i>Fusarium</i> spp e <i>Scedosporium</i> spp	São alternativas para os casos de resistência dos azólicos no gênero <i>Candida</i> e para aspergilose.
Flucitosina	Flucitosina	Inibe a síntese de DNA e RNA através da enzima timidilato sintetase	Tem espectro restrito às leveduras	Devem sempre ser utilizadas em combinação com outros antifúngicos pela indução de resistência



Candidemia

Algoritmo para abordagem do paciente não neutropênico com candidemia documentada

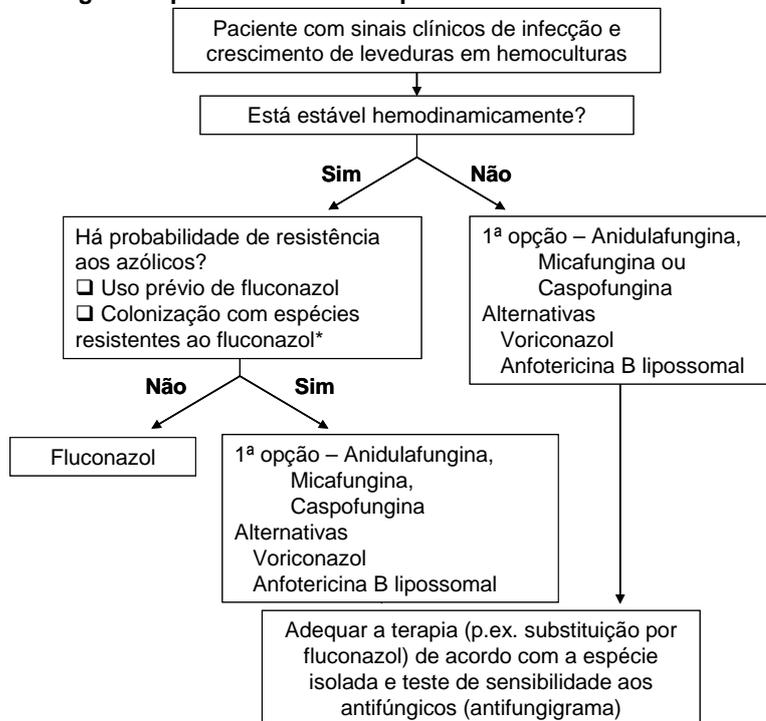


Tabela 1. Abordagem do paciente com candidemia documentada

Características clínicas	1ª escolha	Alternativas
Paciente estável ou não hemodinamicamente	Anidulafungina 200g (dose de ataque), seguido de 100mg/d ou Micafungina 100mg/d ou Caspofungina 70mg (dose de ataque), seguidos de 50mg/d IV 1x/dia. Na presença de insuficiência hepática moderada, a dose recomendada é 35mg/d (na insuficiência hepática grave, não há dados para uso)	Anfotericina B lipossomal 3 a 5 mg/kg/d IV 1x/d ou Voriconazol 400mg ou 6mg/kg* como dose de ataque seguidos de 200mg ou 3mg/kg IV 2x/d
Paciente neutropênico	Anidulafungina 200g (dose de ataque), seguido de 100mg/d ou Micafungina 100mg/d ou Caspofungina 70mg (dose de ataque), seguidos de 50mg/d IV 1x/dia. Na presença de insuficiência hepática moderada, a dose recomendada é 35mg/d (na insuficiência hepática grave, não há dados para uso)	Anfotericina B lipossomal ou anfotericina complexo lipídico 3 a 5 mg/kg/d IV 1x/d ou Voriconazol 400mg ou 6mg/kg como dose de ataque (preferência VO na ausência de sintomas gastrintestinais), seguidos de 200mg ou 3mg/kg 2x/d IV 2x/d em situações onde é desejável a cobertura para fungos filamentosos

Duração do tratamento da candidemia

Na ausência de complicações à distância, tais como abscessos, osteomielite, o tratamento deve ser mantido até 2 semanas após a documentação da ausência de candidemia (isto é, a partir da data da última hemocultura negativa) e resolução dos sintomas. Portanto, devem ser coletadas hemoculturas no 3º e 5º dia após o início da terapia. A melhor utilização de fluconazol deve ser considerada na terapia seqüencial, para concluir o tratamento após a definição do agente etiológico e mediante documentação de resposta clínica favorável ao tratamento com equinocandina.

A remoção do cateter venoso central é recomendada para pacientes críticos não neutropênicos, que apresentam sepse grave, assim como nos casos de candidemia de escape em pacientes recebendo mais de 3 a 5 dias de antifúngico sistêmico com atividade sobre o agente isolado em culturas.

Tabela 2. Tratamento da candidemia neonatal

1ª opção	Alternativas	Duração do tratamento
Anfotericina B deoxicolato 1mg/kg/d IV 1x/d	Fluconazol 12mg/kg/d IV 1x/d Anfotericina B lipossomal 3-5mg/kg/d (neste caso, se não houver acometimento de sistema urinário)	3 semanas

Candidúria

Algoritmo para abordagem de candidúria

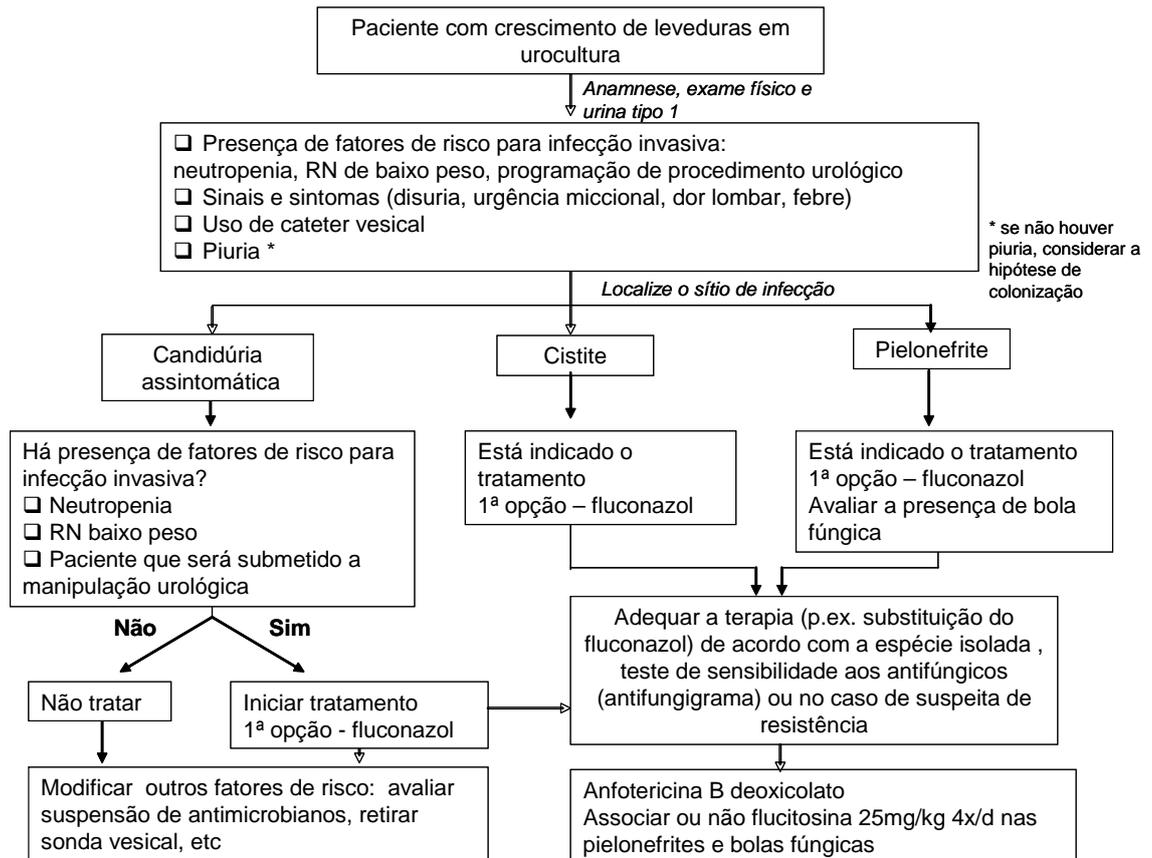


Tabela 3. Abordagem do paciente com candidúria

Características clínicas	1ª escolha	Alternativas	Duração
Candidúria assintomática (somente nos casos de neutropenia, recém-nascidos de baixo peso e pacientes com manipulação urológica)	Fluconazol 200 a 400mg/d (3 – 6 mg/kg/d), se susceptível.	Anfotericina B deoxicolato 0,3 – 0,6mg/kg/d.	a) Neutropenia: 2 semanas b) Recém-nascido de baixo-peso: 3 semanas c) Procedimento urológicos: negatizar urocultura antes do procedimento e mantê-lo até 5 dias após a manipulação
Cistite	Fluconazol 200mg/d (3mg/kg/d), se susceptível	No caso de suspeita ou confirmação de resistência aos azólicos: anfotericina B deoxicolato 0,3 – 0,6mg/kg/d	2 semanas
Pielonefrite	Fluconazol 200 a 400mg/d (3 - 6 mg/kg/d)	No caso de suspeita ou confirmação de resistência aos azólicos: anfotericina B deoxicolato 0,3 a 0,6mg/kg/d com ou sem	2 a 4 semanas



		flucitosina 25mg/kg 4x/d VO	
Bola fúngica em bexiga (intervenção cirúrgica em não neonatos é recomendada para o tratamento)	Fluconazol 200 a 400mg/d (3 – 6 mg/kg/d)	No caso de suspeita ou confirmação de resistência aos azólicos: anfotericina B deoxicolato 0,3 – 0,6mg/kg/d com ou sem flucitosina 25mg/kg 4x/d VO	Até negatização da urina ou ausência de sintomas

Casos refratários de candidúria, intolerância ou resistência ao fluconazol, recomenda-se elevação da dose de anfotericina B deoxicolato para 1mg/kg/d ou associação com irrigação vesical: anfotericina B deoxicolato 50mg/dia durante 48 horas a 72 horas em infusão contínua pela sonda vesical. A experiência clínica com candidúria e equinocandinas ou voriconazol é bastante restrita, sendo que dados farmacológicos sugerem que a concentração urinária de ambos os antifúngicos seja reduzida.

Candidíase disseminada crônica

Características clínicas	1ª escolha	Alternativas
Paciente estável hemodinamicamente; doença refratária	Anidulafungina 200mg/d (dose de ataque), seguido de 100mg/d ou Micalfungina 100mg/d ou Caspofungina 70mg (dose de ataque), seguidos de 50mg/d IV 1x/dia. Na presença de insuficiência hepática moderada, a dose recomendada é 35mg/d (na insuficiência hepática grave, não há dados para uso).	Anfotericina B deoxicolato 0,5 – 0,7mg/kg/d
Paciente grave, com instabilidade hemodinâmica	Anfotericina B lipossomal 3 – 5mg/kg/d ou Anfotericina B deoxicolato 0,5 – 0,7mg/kg/d.	Anidulafungina 200mg/d (dose de ataque), seguido de 100mg/d ou Micalfungina 100mg/d ou Caspofungina 70mg (dose de ataque), seguidos de 50mg/d IV 1x/dia. Na presença de insuficiência hepática moderada, a dose recomendada é 35mg/d (na insuficiência hepática grave, não há dados para uso) ou Anfotericina B deoxicolato 0,5 – 0,7mg/kg/d

Duração do tratamento para candidíase disseminada crônica: Ataque durante 2 semanas, seguidos de fluconazol 400mg /d (6mg/kg/d) até a resolução das lesões ou calcificação (geralmente, 3 a 6 meses de terapia).

Infecção por *Candida* spp osteoarticular (sempre associado ao desbridamento cirúrgico)

Características clínicas	1ª escolha	Alternativas	Duração
Osteomielite	Fluconazol 400mg/d (6mg/kg/d) ou anfotericina B lipossomal 3 – 5 mg/kg/d	Anidulafungina 200mg/d (dose de ataque), seguido de 100mg/d ou Caspofungina 70mg (dose de ataque), seguidos de 50mg/d IV 1x/dia. Na presença de insuficiência hepática moderada, a dose recomendada é 35mg/d (na insuficiência hepática grave, não há dados para uso) ou Anfotericina B deoxicolato 0,5 – 1,0mg/kg/d	2 semanas de ataque (IV), seguido de fluconazol 400mg/d durante 6 a 12 meses
Artrite séptica e infecção associada à prótese (no caso de prótese, recomenda-se a retirada do	Fluconazol 400mg/d (6mg/kg/d) ou anfotericina B lipossomal 3 – 5 mg/kg/d	Anidulafungina 200mg/d (dose de ataque), seguido de 100mg/d ou Caspofungina 70mg (dose	2 semanas de ataque (IV), seguido de fluconazol 400mg/d durante 6 semanas



dispositivo)		de ataque), seguidos de 50mg/d IV 1x/dia. Na presença de insuficiência hepática moderada, a dose recomendada é 35mg/d (na insuficiência hepática grave, não há dados para uso) ou Anfotericina B deoxicolato 0,5 – 1,0mg/kg/d	
--------------	--	---	--



Infecção por *Candida* spp em Sistema Nervoso Central (SNC) / Endoftalmite por *Candida* spp

Características clínicas	1ª escolha	Alternativas	Duração
Infecção por <i>Candida</i> spp em SNC	Anfotericina B lipossomal 3 – 5 mg/kg/d com ou sem flucitosina 25mg/kg 4x/d, seguido de fluconazol 400 – 800mg/d (6 a 12mg/kg/d) no caso do agente isolado for susceptível ao fluconazol.		Algumas semanas e dependerá da resposta clínica, radiológica e líquórica (discutir com infectologista)
Endoftalmite por <i>Candida</i> spp	Voriconazol 6mg/kg 2x/d no primeiro dia, seguido de 3 – 4 mg/kg 2x/d ou Fluconazol 400 – 800mg/d (6 a 12 mg/kg/d)		4 a 6 semanas e estabilização ou resolução do exame oftalmológico
Endoftalmite por <i>Candida</i> spp (falha ou intolerância no tratamento com fluconazol ou voriconazol)	Anfotericina B lipossomal 3 – 5 mg/kg/d com ou sem flucitosina 25mg/kg 4x/d		

Endocardite, pericardite, miocardite, tromboflebite

Características clínicas	1ª escolha	Alternativas	Duração
Endocardite de valva nativa/ prostética / miocardite	Anfotericina B lipossomal 3 – 5 mg/kg/d com ou sem flucitosina 25mg/kg 4x/d, seguido de fluconazol 400 – 800mg/d (6 a 12mg/kg/d) no caso do agente isolado for susceptível ao fluconazol.	Anidulafungina 200mg/d ou Caspofungina 100mg/d ou Micafungina 100mg/d, seguido de fluconazol 400 – 800mg/d (6 a 12mg/kg/d) no caso do agente isolado for susceptível ao fluconazol.	Após a troca de valva, manter o tratamento durante 6 semanas. No caso de abscesso perivalvular e outras complicações, manter o tratamento até a resolução do quadro
Pericardite (recomendação para pericardiectomia)	Anfotericina B lipossomal 3 – 5 mg/kg/d, seguido de fluconazol 400 – 800mg/d (6 a 12mg/kg/d) no caso do agente isolado for susceptível ao fluconazol.	Anidulafungina 200mg/d ou Caspofungina 100mg/d ou Micafungina 100mg/d, seguido de fluconazol 400 – 800mg/d (6 a 12mg/kg/d) no caso do agente isolado for susceptível ao fluconazol.	Alguns meses até a resolução do quadro inflamatório do peritônio
Tromboflebite supurativa (recomendado a remoção do cateter, incisão, drenagem ou ressecção da veia, se possível)	Anfotericina B lipossomal 3 – 5 mg/kg/d	Anfotericina B deoxicolato 0,6 – 1,0 mg/kg/d ou fluconazol 400 – 800mg/d (6 a 12mg/kg/d) ou Anidulafungina 200mg/d ou Caspofungina 100mg/d ou Micafungina 100mg/d, seguido de fluconazol 400 – 800mg/d (6 a 12mg/kg/d) no caso do agente isolado for susceptível ao fluconazol.	Até 2 semanas após a última hemocultura negativa para <i>Candida</i> spp, mantendo até a resolução do trombo
Marca-passo ou desfibrilador cardíaco implantável com infecção por <i>Candida</i> spp (recomenda-se fortemente a remoção do dispositivo)	Anfotericina B lipossomal 3 – 5 mg/kg/d com ou sem flucitosina 25mg/kg 4x/d	Anidulafungina 200mg/d ou Caspofungina 100mg/d ou Micafungina 100mg/d, seguido de fluconazol 400 – 800mg/d (6 a 12mg/kg/d) no caso do agente isolado for susceptível ao fluconazol.	Infecção é localizada no gerador ou “pocket”: manter até 4 semanas após a remoção do dispositivo. Infecção localizada no marca-passo ou desfibrilador cardíaco: 6 semanas de terapia após a substituição da valva cardíaca ou por mais



			tempo caso haja abscesso perivalvular ou outras complicações até a resolução clínica
--	--	--	--

Crescimento de *Candida* spp em secreção respiratória

Não se recomenda o tratamento com anti-fúngico quando o crescimento de de *Candida* spp em amostras de secreções respiratórias. O tratamento está indicado apenas nos casos com confirmação histopatológica, sendo recomendado o uso de equinocandinas ou fluconazol ou formulações de anfotericina B.

Candidíase mucocutânea não genital

Características clínicas	1ª escolha	Alternativas	Duração
Candidíase de orofaringe (casos leves – tratamento tópico)	Nistatina suspensão 100.000 U/ml 4 a 6 ml 4x/d ou Nistatina pastilha (cada pastilha 200.000 UI) 1 ou 2 pastilhas 4x/d	-	7 a 14 dias
Candidíase de orofaringe (casos moderados a severos)	Fluconazol 100 – 200mg/d (3mg/kg/d)	-	7 a 14 dias
Candidíase de orofaringe (casos refratários ao fluconazol)	Itraconazol 200mg 2x/d ou Posaconazol suspensão 400mg 2x/d durante 3 dias e, após isso, 400mg/d	Na falha com itraconazol ou posaconazol, voriconazol 200mg 2x/d ou Micafungina 150mg/d ou Anidulafungina 200mg (dose de ataque), seguidos de 100mg/d ou Caspofungina 70mg (dose de ataque), seguidos de 50mg/d IV 1x/dia. Na presença de insuficiência hepática moderada, a dose recomendada é 35mg/d (na insuficiência hepática grave, não há dados para uso) ou Anfotericina B deoxicolato 0,3mg – 0,5mg/kg/d	7 – 14 dias, podendo checar a 30 dias ou até melhora clínica
Candidíase esofágica	Fluconazol VO 200 – 400mg/d (3 – 6mg/kg/d). Se intolerância VO, tentar fluconazol 400mg/d IV	Itraconazol 200mg 2x/d ou voriconazol 200mg 2x/d ou posaconazol 200mg VO no primeiro dia, seguido de 100mg VO 1x/d ou Micafungina 150mg/d ou Anidulafungina 200mg (dose de ataque), seguidos de 100mg/d ou Caspofungina 70mg (dose de ataque), seguidos de 50mg/d IV 1x/dia. Na presença de insuficiência hepática moderada, a dose recomendada é 35mg/d (na insuficiência hepática grave, não há dados para uso) ou Anfotericina B	14 a 21 dias



		deoxicolato 0,3 – 0,5mg/kg/d. Nos casos refratários, posaconazol 400mg 2x/d durante 3 dias, seguido de 400mg/d por 25 dias.	
--	--	--	--



Opções terapêuticas - Infecções Fúngicas Invasivas no HIAE

Opções terapêuticas - Infecções por *Candida* spp

Antifúngico/ Situação Clínica	Fluconazol	Anfo B deoxicolato	Anfo B lipossomal	Anidulafungina	Micafungina	Caspofungina	Voriconazol	AnfoB* + Flucitosina
Candidemia	Primeira escolha	Alternativa	Segunda escolha	Primeira escolha	Primeira escolha	Primeira escolha	Alternativa	Não indicado
Infecção por <i>Candida</i> spp osteomuscular	Primeira escolha	Alternativa	Não indicado	Segunda escolha	Segunda escolha	Não indicado	Não indicado	Não indicado
Infecção por <i>Candida</i> spp em SNC	Primeira escolha	Alternativa	Primeira escolha	Não indicado	Não indicado	Não indicado	Não indicado	Primeira escolha
Endoftalmite por <i>Candida</i> spp	Primeira escolha	Não indicado	Primeira escolha	Não indicado	Não indicado	Não indicado	Primeira escolha	Primeira escolha
Endocardite / Pericardite / Tromboflebite	Segunda escolha	Segunda escolha	Primeira escolha	Segunda escolha	Segunda escolha	Primeira escolha	Não indicado	Não indicado
Candidúria	Primeira escolha	Segunda escolha	Não indicado	Sem atividade	Sem atividade	Sem atividade	Alternativa	Não indicado

Primeira escolha	Sem atividade
Segunda escolha	Não indicado
Alternativa	

Opções terapêuticas – Outras infecções fúngicas invasivas



Antifúngico/ Situação Clínica	Fluconazol	Itraconazol	Anfo B deoxicolato	Anfo B lipossomal	Equinocandinas	Voriconazol	Posaconazol	AnfoB* + Flucitosina
Criptococose (SNC)	Alternativa	Não indicado	Segunda escolha	Primeira escolha	Sem atividade	Não indicado	Não indicado	Primeira escolha
Criptococose pulmonar (sem disseminação, sem instabilidade hemodinâmica)	Primeira escolha	Não indicado	Não indicado	Não indicado	Sem atividade	Não indicado	Não indicado	Não indicado
Criptococose pulmonar (com disseminação ou instabilidade hemodinâmica)	Alternativa	Não indicado	Segunda escolha	Primeira escolha	Sem atividade	Não indicado	Não indicado	Primeira escolha
Criptococose em crianças	Alternativa	Não indicado	Primeira escolha	Segunda escolha	Sem atividade	Não indicado	Não indicado	Primeira escolha
Criptococose em gestantes	Não indicado	Não indicado	Primeira escolha	Segunda escolha	Sem atividade	Não indicado	Não indicado	Não indicado
Histoplasmose	Não indicado	Segunda escolha	Alternativa	Primeira escolha	Sem atividade	Não indicado	Não indicado	Não indicado
Aspergilose	Não indicado	Alternativa	Alternativa	Alternativa	Segunda escolha	Primeira escolha	Não indicado	Não indicado
Paracoccidíoi domicose	Não indicado	Primeira escolha	Primeira escolha	Segunda escolha	Não indicado	Não indicado	Não indicado	Não indicado
Fusariose	Sem atividade	Sem atividade	Segunda escolha	Primeira escolha	Sem atividade	Alternativa	Não indicado	Não indicado
Zigomicose	Sem atividade	Sem atividade	Segunda escolha	Primeira escolha	Sem atividade	Sem atividade	Alternativa	Não indicado

Primeira escolha	Sem atividade
Segunda escolha	Não indicado
Alternativa	

Revisão da atividade dos diferentes antifúngicos



		AMB	FCZ	ITZ	VRZ	PSZ	EQUIN
LEVEDURAS	<i>Candida albicans</i>	Ativo	Ativo	Ativo	Ativo	Ativo	Ativo
	<i>Candida tropicalis</i>	Ativo	Ativo	Ativo	Ativo	Ativo	Ativo
	<i>Candida parapsilosis</i>	Ativo	Ativo	Ativo	Ativo	Ativo	Alguma resistência
	<i>Candida krusei</i>	Ativo	Inativo	Alguma resistência	Ativo	Ativo	Ativo
	<i>Candida glabrata</i>	Ativo	Alguma resistência	Alguma resistência	Ativo	Ativo	Ativo
	<i>Candida lusitanae</i>	Inativo	Ativo	Ativo	Ativo	Ativo	Ativo
	<i>Cryptococcus spp.</i>	Ativo	Ativo	Ativo	Ativo	Ativo	Inativo
	<i>Trichosporon spp.</i>	Alguma resistência	Ativo	Ativo	Ativo	Ativo	Inativo
FILAMENTOSOS	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Ativo	Inativo	Ativo	Ativo	Ativo	Ativo
	<i>Aspergillus terreus</i>	Alguma resistência	Inativo	Ativo	Ativo	Ativo	Ativo
	<i>Fusarium spp.</i>	Alguma resistência	Inativo	Inativo	Alguma resistência	Alguma resistência	Inativo
	Zigomicetos	Ativo	Inativo	Inativo	Inativo	Ativo	Inativo
	<i>Scedosporium spp.</i>	Inativo	Inativo	Inativo	Alguma resistência	Alguma resistência	Inativo
	Agentes feohifomicoses	Alguma resistência	Alguma resistência	Ativo	Ativo	Ativo	Alguma resistência
DIMÓRFICOS	<i>Histoplasma capsulatum</i>	Ativo	Alguma resistência	Ativo	Ativo	Ativo	Alguma resistência
	<i>P. brasiliensis</i>	Ativo	Alguma resistência	Ativo	Ativo	Ativo	Inativo
	<i>Sporothrix schenckii</i>	Ativo	Alguma resistência	Ativo	Alguma resistência	Ativo	Inativo

Ativo (Red)

Alguma resistência (Light Red)

Inativo (White)

AMB = Anfotericina B
FCZ = Fluconazol
ITZ = Itraconazol
VRZ = Voriconazol
PSZ = Posaconazol
EQUIN = Equinocandinas (caspofungina, micafungina, anidulafungina)

Referências

- Bassetti M, Mikulska M, Viscoli C. Bench-to-bedside review: Therapeutic management of invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care*. 2010; 11:211-55.
- Camargo TZS, Marra AR, Silva CV, Cardoso MFS, Martino MDV, Camargo LFA. Secular trends of candidemia in a tertiary care hospital. *Am J Infect Control*. 2010;38:516-551.
- Carneiro HA, Coleman JJ, Restrepo A, Mylonakis E. *Fusarium* Infection in Lung Transplant Patients: Report of 6 Cases and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore)*. 2011; 90: 69 – 80.
- Chandrasekar P. Management of invasive fungal infections: a role for polyenes. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66: 157 – 65.
- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011; 52: 56 -93.
- Maschmeyer G, Calandra T, Singh N, et al. Invasive mould infections: a multi-disciplinary update. *Med Mycol*. 2009; 17: 571 – 583.
- Nucci M, Anaissie E. *Fusarium* infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol*. 2007; 20: 695-701.
- Nucci M, Queiroz-Telles F, Tobón AM, et al. Epidemiology of opportunistic fungal infections in Latin America. *Clin Infect Dis*. 2010;51: 561-570.
- [Ostrosky-Zeichner L](#), [Kullberg BJ](#), [Bow EJ](#), et al. Early treatment of candidemia in adults: a review. *Med Mycol*. 2011; 19: 113 – 120.
- Pagano L, Valentini CG, Caira M, et al. Zygomycosis: current approaches to management of patients with haematological malignancies. *Br J Haematol*. 2009; 116: 597 – 606.
- Pakys AL, MacDougall C, Oinonem M, et al. Adult antibacterial use in U.S. academic health centers: 2002 to 2006. *Arch Intern Med*. 2008; 168: 2251 – 2260.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 18: 503 – 35.
- Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical Practice for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010; 50: 291-322.



- Vogtlander NPJ, van Kasteren MEE, Natsch S, et al. Improving the process of antibiotic therapy in daily practice: Interventions to optimize timing, dosage adjustment to renal function, and switch therapy. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 1206 – 1212.
- Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008; 16:327-60.
- Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Patients with Histoplasmosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2007; 15: 807-25.