EVANDRO JOSÉ DE ALMEIDA FIGUEIREDO

USO DE ANTIFÚNGICOS EM TERAPIA INTENSIVA - ESTUDO PROSPECTIVO, OBSERVACIONAL E MULTICÊNTRICO.

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para obtenção do Título de Mestre em Ciências

São Paulo

2008

Livros Grátis

http://www.livrosgratis.com.br

Milhares de livros grátis para download.

Evandro José de Almeida Figueiredo

USO DE ANTIFÚNGICOS EM TERAPIA INTENSIVA - ESTUDO PROSPECTIVO, OBSERVACIONAL E MULTICÊNTRICO.

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para obtenção do Título de Mestre em Ciências. Pelo Programa de Pós - graduação em Infectologia.

Orientador: Prof. Dr. Luis Fernando Aranha Camargo

São Paulo

2008

Figueiredo, Evandro José de Almeida

Uso de Antifúngicos em Terapia Intensiva – Estudo Prospectivo, observacional e Multicentrico./Evandro José de Almeida f Figueiredo--São Paulo, 2008.
xv, 80 páginas.

Tese (Mestrado) - Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Infectologia.

1. Antifúngicos. 2. Infecção fúngica. 3. Terapia intensiva. 4. Candida.

Universidade Federal de São Paulo

Escola Paulista de Medicina Departamento de Medicina

Disciplina de Infectologia

Chefe do Departamento: Prof. Dr. Ângelo Amato Vincenzo de Paola

Coordenador do Curso de Pós - graduação: Prof. Dr. Ricardo Sobhie Diaz

Evandro José de Almeida Figueiredo

USO DE ANTIFÚNGICOS EM TERAPIA INTENSIVA - ESTUDO PROSPECTIVO, OBSERVACIONAL E MULTICÊNTRICO.

Presidente da banca:

Prof. Dr. Sergio Barsanti Wey

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Jacyr Pasternak

Prof. Dr. Alessandro Cumarú Pasqualotto

Prof. Dr. Alexandre Rodrigues Marra

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS ..... *vii*
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS ..... *viii*

1 INTRODUÇÃO *01*
1.1 Objetivos *09*

2 MATERIAIS E MÉTODOS *12*
2.1 Análise estatística *16*

3 RESULTADOS *17*
3.1 Características demográficas *18*
3.2 Fatores de risco *21*
3.3 Fatores de risco relacionados ao tempo de exposição *23*
3.4 Evidências clínicas e microbiológicas para o uso de antifúngicos *25*
3.5 Regimes de utilização dos antifúngicos e diagnósticos definitivos *26*
3.6 Antifúngicos *28*
3.7 Agente etiológico *31*
3.8 Efeitos adversos *32*
3.9 Análises de mortalidade *34*

4 DISCUSSÃO *39*

5 CONCLUSÕES *49*

6 ANEXOS *52*

7.1 Anexo 1 ..... *53*

7.2 Anexo 2 64

7.2 Anexo 3 74

8 REFERÊNCIAS *79*

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Fatores de risco para infecção fúngica 04

Tabela 2. Características dos pacientes 20

Tabela 3. Fatores de risco 22

Tabela 4. Fatores de risco relacionados ao tempo de exposição 24

Tabela 5. Evidências clínicas e microbiológicas para o uso de antifúngicos 26

Tabela 6. Regime de utilização dos antifúngicos e diagnósticos definitivos 27

Tabela 7. Antifúngicos 30

Tabela 8. Agentes 32

Tabela 9. Efeitos Adversos 33

Tabela 10. Análises de mortalidade 34

Tabela 11. Mortalidade na UTI – análise univariada 35

Tabela 12. Mortalidade na UTI – análise multivariada 36

Tabela 13. Mortalidade hospitalar – análise univariada 37

Tabela 14. Mortalidade hospitalar – análise multivariada 38

Tabela 15. Nefrotoxicidade por drogas antifúngicas 46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	- do inglês, Acquired Immunodeficiency Syndrome
APACHE II	- do inglês, acute physiology and chronic health evaluation II, avaliação fisiológica aguda e de doença crônica II
Col.	- colaboradores
EPIC	- do inglês, European Prevalence of Infection in Intensive Care
ICAAC	- do inglês, Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy
IC	- intervalo de confiança
OR	- odds ratio
PaO_2/FiO_2	- relação pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio.
RNI	- relação normalizada internacional
SCCM	- do inglês Society of Critical Care Medicine, Sociedade Americana de Terapia Intensiva
SCIELO	- do inglês, Scientific Eletronic Library Online, Biblioteca Eletrônica Científica Virtual
SOFA	- do inglês, sequential organ failure assessment, avaliação de disfunção orgânica
SUS	- Sistema Único de Saúde
UTI	- unidade de terapia intensiva

TGO - transaminase glutâmico-oxaloacética

TGP - transaminase glutâmico pirúvica

GGT - gama glutamil transpeptidase

SPSS - do inglês, Statistical Package for the Social Sciences

1 INTRODUÇÃO

1.Introdução

Embora dados mais recentes mostrem uma tendência de estabilização, as duas últimas décadas foram marcadas por um significante aumento da ocorrência de infecções fúngicas em diferentes centros em todos os países (1-9).

Estudos conduzidos em hospitais terciários na Europa e nos Estados Unidos têm mostrado que a incidência de candidemia varia de 0.17 a 0.76 e de 0,28 a 0.96 por 1000 admissões, respectivamente (2;10-14). No Brasil, um recente estudo regional em 11 hospitais da região sul e sudeste mostrou uma taxa de incidência ainda maior, da ordem de 2.49 casos por 1000 admissões. Neste estudo, *Candida spp* representou o quarto agente mais freqüente nas infecções da corrente sangüínea no Brasil(15;16).

Em termos de impacto clínico a candidemia leva a um aumento no tempo de hospitalização em torno de 21,6 a 34 dias (17;18), aumento significativo dos custos e taxa de mortalidade na ordem de 40-60%(19-21). A mortalidade atribuída também é muito significante. Na década de 80, dados da universidade de Iowa mostraram uma mortalidade atribuída de 38% (26%-49%). Vinte anos depois os dados atualizados ainda mostram uma alta mortalidade atribuida de 49% (38%-60%)(18;22). Outro aspecto importante no Brasil é a diferença de mortalidade observada recentemente em

um estudo apresentado no último ICAAC 2007 (*Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy)* onde o sistema de saúde pública brasileiro apresentou uma maior mortalidade comparada a hospitais privados (59% vs. 41%) e foi um fator de pior prognóstico na análise multivariada 1,98 (IC 95% 1,09-3,61, p= 0,002)(23).

A maioria das séries publicadas sobre candidemia mostram que pacientes de unidade de terapia intensiva constituem parcela majoritária dos casos que evoluem com tal complicação, chegando a corresponder a dois terços dos casos em alguns estudos (2). Grandes estudos epidemiológicos americanos mostraram que *Candida spp* corresponde ao quarto agente mais freqüente em infecções na corrente sangüínea (12%) e o principal agente em infecções urinárias (21%)(3;24). Na Europa o estudo EPIC (European Prevalence of Infection in Intensive Care) revelou que a infecção fúngica estava envolvida em 17,1% das causas, sendo a quinta mais freqüente(25).

Os pacientes internados em UTI apresentam risco aumentado de infecções fúngicas exatamente por apresentarem fatores de risco. Entre estes, destacam-se uso de cateteres centrais (em particular cateteres de triplo lúmen), uso de antibacterianos de amplo espectro, manipulação cirúrgica de trato gastro-intestinal, diabetes, uso de nutrição parenteral total, uso de corticosteróides, insuficiência renal aguda (em especial se há necessidade de hemodiálise) e outros. A colonização prévia por *Candida* em sítios não-estéreis, particularmente no trato gastro-intestinal, também é reconhecida como importante fator de risco para candidemia(26).

Dois mecanismos principais estão envolvidos com a predisposição à infecção fúngica: a colonização de pele e membranas mucosas, e alteração nas barreiras naturais de defesa. Os principais fatores de risco estão listados na tabela 1 (27-30).

Tabela 1 - Fatores de risco para infecção fúngica
Internação prolongada em UTI (7 a 10 dias)
Gravidade da doença – elevado escore APACHE II
Colonização por candida em múltiplos sítios
Diabetes
Insuficiência renal
Hemodiálise
Antibióticos de amplo espectro
Cateter venoso central
Nutrição parenteral
Drogas imunossupressoras
Câncer e quimioterapia
Corticosteróides
Pancreatite grave
Cirurgias, sobretudo abdominais
Transplantes
Neutropenia
Grande queimado

As infecções por espécies de *Candida não-albicans* adquiriram grande importância na medicina contemporânea. As causas para tal mudança epidemiológica não foram completamente estabelecidas, mas diversos fatores incluindo a pressão seletiva do uso do fluconazol, o número maior de pacientes imunocomprometidos e aumento na freqüência de procedimentos médicos invasivos contribuíram para este fenômeno (1;11;28). Embora as espécies de *Candida não-albicans* representem um problema significativo, o padrão de distribuição das espécies pode mudar de região para região. Nos Estados Unidos e na Europa, *C. albicans* é ainda a espécie mais freqüente, e infecções por *C.glabrata* são comumente relatadas. Entretanto, na América latina, as infecções por espécies não-albicans são raramente causadas por *C. glabrata* e envolvem predominantemente *C. parapsilosis* e *C. tropicalis(1;31;32)*. Recente estudo brasileiro mostrou uma maior incidência de *C. glabrata* (13% vs. 4%) nos hospitais privados em relação aos públicos, provavelmente secundária a uma

pressão seletiva causada pela disponibilidade de um arsenal terapêutico mais amplo que na rede pública(23).

O diagnóstico de candidíase disseminada é difícil e o principal motivo para retardo no tratamento e provável causa de mortalidade elevada. Em torno de 50% dos casos de candidíase disseminada tem hemocultura negativa. Muitas vezes, o diagnóstico baseia-se na identificação de fatores de risco e sinais muito inespecíficos, tais como febre e instabilidade hemodinâmica. A fundoscopia é mandatória em pacientes com candidemia, assim como atenção para a presença de rash cutâneo, embora estas manifestações ocorram em menos de 5% dos casos. Ocasionalmente, culturas de sangue positivas obtidas pelo cateter central podem representar contaminação, daí a importância de se obter múltiplas culturas, bem como cultura adicional de veia periférica. Pacientes febris, com uma única cultura de sangue positiva devem ser considerados como tendo infecção (33). Pesquisa de anticorpos específicos pode ser uma ferramenta, mas com sérios problemas de especificidade e sensibilidade já que as *Candida ssp.* fazem parte da flora normal e pessoas saudáveis podem ter anticorpos presentes, assim como pacientes imunossuprimidos podem ser imunologicamente incompetentes para gerar uma resposta adequada com anticorpos. Atualmente a pesquisa de anticorpos ainda não tem utilidade na prática clínica. A detecção de antígenos ou metabólitos fúngicos circulantes tem sido mais promissora no sentido de estabelecer um diagnóstico precoce, em especial a detecção de beta-D-glucana, entretanto esta técnica é ainda cara e pouco disponível (34-36).

Tendo em vista a dificuldade de estabelecer-se diagnóstico precoce nesta população assim como a alta mortalidade associada à candidemia, a prática de

terapêutica empírica tem se tornado rotina na maioria das unidades de terapia intensiva.

Da mesma forma, apesar da candidemia constituir condição onde a necessidade da terapêutica é inquestionável, o mesmo não ocorre em outras condições onde há isolamento de *Candida spp* em outros fluidos biológicos estéreis. Neste contexto, o isolamento de *Candida* em urina, secreção traqueal e de líquido peritoneal causa muita controvérsia em sua interpretação. Apesar do isolamento de *Candida* em urina, na grande maioria das vezes, reflete colonização do sistema de sondagem vesical ou do trato urinário baixo, mediante achado de cultura positiva em um paciente criticamente enfermo, muitos clínicos decidem por iniciar tratamento. Outra situação onde a introdução de antifúngicos é considerada controversa é representada por pacientes com culturas positivas para leveduras isoladas de secreção traqueal, os quais representam quase que invariavelmente colonização de trato respiratório superior. Sendo assim, dificuldades diagnósticas e de interpretação do resultado de culturas de diferentes fluidos biológicos em pacientes de UTI contribuem para que o clínico utilize drogas antifúngicas de forma empírica em número significativo de pacientes sem diagnóstico definitivo de doença invasiva por *Candida spp.*

Outro aspecto relevante no cenário terapêutico com antifúngicos é representado pela recente prática de profilaxia em pacientes com alta probabilidade de aquisição de infecções fúngicas. O uso profilático de fluconazol tem sido estabelecido como benéfico para receptores de transplante de medula óssea e transplante hepático. Recente metanálise sobre profilaxia em transplante hepático mostrou uma redução significativa de colonização por cândida (RR, 0.45; CI, 0.37-0.55), infecção fungica comprovada (RR, 0.31; CI, 0.21-0.46), tanto superficial (RR, 0.27; CI, 0.16-0.45) quanto

invasiva (RR, 0.33;CI, 0.18-0.59) e mortalidade atribuída para infecção fúngica (RR, 0.30; CI, 0.12-0.75). Por outro lado, a profilaxia não afetou a mortalidade global (RR, 1.06; CI, 0.69-1.64) ou tratamento empírico em suspeita de infecção fúngica (RR, 0.80; CI, 0.39-1.67). O benefício da profilaxia foi predominantemente associado à redução de infecção e mortalidade atribuída para *C. albicans*. Comparados aos controles, os pacientes que receberam profilaxia apresentaram uma maior proporção de episódios causados por candida não-albicans, em particular *c. glabrata*. Uma estratégia recomenda seria restringir a profilaxia ao subgrupo de maior susceptibilidade que apresentam: creatinia pré-transplante > 2 mg/dl, colédoco-jejuno anastomose, re-transplante, uso de mais 40 unidades de hemoderivados no intra-operatório ou retorno para sala por sangramento, reoperação por outras causas e colonização por candida no peri-operatório (37). Nos pacientes cirúrgicos de risco admitidos em unidades de terapia intensiva, recente estudo avaliou o uso profilático de fluconazol em pacientes cirúrgicos com perfuração gastrintestinal refratária observando bons resultados (38). Em outro estudo, o uso profilático foi introduzido para pacientes em ventilação mecânica, com perspectiva de permanência por mais de 72 horas na UTI (39). Foi observado efeito benéfico com relação à redução de candidemia, todavia, sem efeito final sobre mortalidade.

Embora estes estudos mostrem algum benefício em termos de redução de taxas de infecção invasiva por *Candida spp*, em nenhuma série houve redução de mortalidade nos grupos submetidos à profilaxia, achado este que sugere a inclusão de pacientes sem necessidade de uso do medicamento. Sendo assim, fica clara a necessidade de avançarmos em estudos epidemiológicos cujos marcadores de risco sejam mais apropriados para a seleção de casos que realmente se beneficiem deste

tipo de estratégia. È fundamental lembrarmos que o uso abusivo de esquemas de profilaxia aumenta muito o risco de resistência e contribui para aumento de custos, interação medicamentosa e toxicidade.

Nos últimos cinco anos com a inclusão da caspofungina e voriconazol à prática clínica tivemos disponível um arsenal terapêutico bastante amplo para o tratamento de infecções fúngicas em ambiente de terapia intensiva, incluindo ainda: anfotericina B, anfotericina B em formulações lipídicias (lipossomal, complexos lipídicos e dispersão coloidal) e fluconazol. Novas drogas também começam a estar disponíveis com posaconazol e as novas equinocandinas como a micafungina e a anidalafungina. Estas drogas apresentam diferenças significativas em termos de potencial de toxicidade, interações medicamentosas, custo e pressão seletiva sobre microorganismos. Não há dados no nosso meio a respeito do consumo destes diferentes medicamentos no ambiente hospitalar.

1.1 Objetivos

Este estudo foi desenhado para contribuir com a caracterização das práticas terapêuticas em quatro diferentes centros médicos do Brasil, buscando melhor conhecimento das condições epidemiológicas, clínicas e laboratoriais que levam os médicos a prescrever antifúngicos em ambiente de terapia intensiva. Objetivamos também avaliar os determinantes da escolha de diferentes regimes terapêuticos, epidemiologia e agentes microbiológicos comparando hospitais públicos e privados, sejam nas situações com diagnósticos confirmados, profiláticos ou empíricos e preemptivos, além do impacto da toxicidade de drogas e efeitos adversos relacionados a antifúngicos, particularmente anfotericina B deoxicolato. A caracterização do uso de antifúngicos nestes hospitais públicos e privados pode mostrar perfis epidemiológicos diferentes requerendo uma abordagem terapêutica diferenciada.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2. Materiais e Métodos

Este estudo prospectivo, observacional, multicêntrico será realizado nas cidades de São Paulo e Rio de Janeiro no período de maio de 2006 a novembro de 2007 em quatro centros de referência para atendimento médico terciário, incluindo dois hospitais públicos e dois hospitais privados. O protocolo foi aprovado pela comissão de ética local dos quatro hospitais, sendo isentado do termo de consentimento livre e esclarecido em três instituições por se tratar de um estudo observacional.

Serão selecionados pacientes admitidos nos centros de terapia intensiva submetidos a tratamento antifúngico endovenoso iniciado nas unidades de terapia intensiva. O recrutamento de pacientes será feito através do seguimento diário das prescrições e a inclusão a partir do momento em que algum antifúngico endovenoso seja adicionado à prescrição.

A partir da inclusão no estudo, os dados dos pacientes serão sistematicamente coletados dos prontuários dos pacientes através de uma ficha clínica padrão.

A ficha clinica padrão contém dados de identificação do paciente como registro do paciente no hospital, data de internação hospitalar, data de internação na UTI, idade, sexo, raça, local antes da UTI e categoria diagnóstica de internação. Serão anotados o escore APACHE II das 24 horas do início do antifúngico e SOFA da internação na UTI, da data do inicio do antifúngico, da data da suspensão do antifúngico e da data da troca do antifúngico, se houver troca. Serão investigados

fatores de risco como cirurgia, diabetes, queimadura grave, pancreatite, insuficiência renal, hepatopatia, câncer, transplante de medula óssea ou órgão sólido, AIDS, quimioterapia, neutropenia, uso de drogas imunossupressoras e corticosteróides. Outros fatores de risco também investigados serão relacionados ao tempo de exposição como antibióticos, cateteres venosos centrais, diálise, nutrição parenteral, sonda vesical e ventilação mecânica. Serão registrados sintomas e sinais clínicos, exames laboratoriais e microbiológicos que podem mostrar evidências de infecção fúngica. Em relação ao tratamento será registrado se o antifúngico é usado de forma profilática ou terapêutica, quais antifúngicos utilizados, tempo de tratamento, motivos para troca e motivos para suspensão do antifúngico. Serão registrados também os efeitos adversos e a toxicidade relacionada aos antifúngicos através dos seguintes critérios:

- Reações infusionais: (tremores, rash, cutâneo, convulsão, náuseas, vômitos, flebite, cefaléia, dor no local da infusão, arritmias). Para identificar uma reação infusional serão utilizadas as informações contidas no prontuário do paciente. Será considerada reação infusional os sintomas identificados durante a infusão do medicamento e por um período de até 6 horas após o termino da infusão.
- Nefrotoxicidade: será estratificada em dois níveis; significante quando houver aumento do valor da creatinina sérica maior que 50% do valor basal ou um valor maior que 2mg/dl e grave quando ultrapassar o dobro do valor de base ou valor maior que 3mg/dl.
- hepatotoxidade: será estratificada em dois níveis; significante quando houver aumento maior que 2,5 vezes do valor basal de TGO, TGP, GGT e fosfatase

alcalina e 1,5 vezes do valor basal de bilirrubinas; grave quando o aumento ultrapassar 5 vezes do valor basal de TGO, TGP, GGT e fosfatase alcalina e 3 vezes do valor basal de bilirrubinas.

- Anemia: considerada se a hemoglobina cair abaixo de 8mg/dl, excluídas causas de sangramento agudo.
- Plaquetopenia: considerada se o paciente tiver um valor inferior a 100.000 plaquetas, ausente antes do inicio do tratamento antifúngico.
- Distúrbio hidroeletrolítico: considerada queda do nível sérico de magnésio abaixo de 1,6mg/dl e cálcio iônico abaixo de 1,15 mmol/l.
- Hipopotassemia: considerada queda da dosagem sérica de potássio abaixo de 3,5mg/dl ou necessidade de reposição maior que 2meq/kg/dia atribuídos ao uso da droga.

Finalmente, é registrado o desfecho com mortalidade na UTI e mortalidade hospitalar.

Os pacientes incluídos no protocolo serão acompanhados desde o momento da seleção até a alta, óbito ou transferência.

Os dados coletados na “ficha clinica padrão” em cada centro serão enviados via internet para alimentar o banco de dados central utilizando o programa SPSS Enterprise Server 3.0 and SPSS Data Entry Builder 3.03 (SPSS, Inc. Chicago,IL).

Será realizada uma analise interina dos casos incluídos após doze meses para reavaliar a duração do estudo e o tamanho da amostra.

2.1 Análise Estatística

As variáveis categóricas serão apresentadas de forma descritiva em tabelas contendo freqüências absolutas e relativas. Comparações de proporções serão efetuadas utilizando-se do teste Qui-quadrado, ou do Teste Exato de Fisher, caso as suposições para uso do Qui-Quadrado sejam violadas.

As variáveis quantitativas serão apresentadas de forma descritiva em tabelas contendo médias e desvios padrão, ou medianas com intervalos interquartis. O teste t-Student será utilizado para comparação de médias. O teste não paramétrico de Mann-Whitney será aplicado para comparação de medianas, caso a suposição para teste t-Student seja violada.

3 RESULTADOS

3. Resultados

Durante o período de maio de 2006 a novembro de 2007 foram incluídos ao todo 236 pacientes adultos que receberam tratamento antifúngico endovenoso iniciado em ambiente de terapia intensiva. Destes pacientes 156 foram provenientes de um hospital privado (não foram incluídos pacientes no segundo hospital privado por problemas técnicos na coleta dos dados) e 80 pacientes provenientes de dois hospitais públicos.

Neste período, 7129 pacientes foram admitidos nas unidades de terapia intensiva participantes, sendo 4617 no hospital privado e 2512 nos dois hospitais públicos. A incidência de pacientes que utilizaram algum antifúngico endovenoso iniciado no ambiente de terapia intensiva foi de 33,10 casos / 1000 admissões na população geral, 31,84 casos / 1000 admissões nos hospitais públicos e 33,78 casos / 1000 admissões no hospital privado.

3.1 Características demográficas: A mediana da idade dos pacientes foi 59 anos com variação entre 15 anos e 100 anos. O sexo masculino foi mais freqüente (58,47%) que o feminino (41,53%). Houve uma maior freqüência da raça branca (75,11%); seguido por mulatos (13,57%); negros (7,24%) e orientais (1,81%). A maioria dos pacientes incluídos já estava internada (quartos medico-cirúrgicos e unidades semi-intensivas) (57,56%), com uma freqüência maior nos hospitais públicos (72,50% VS 50,00% p=0,005) . A mediana do tempo de internação hospitalar foi de 23 dias e de internação na UTI de 12 dias. Os pacientes no hospital público apresentaram maior tempo de internação hospitalar e de internação na UTI (41 VS 17 dias e 24 VS 6 dias

respectivamente, p= <0,0001). Este tempo maior de internação no hospital público também foi observado no subgrupo dos pacientes que sobreviveram (39 VS 17 dias e 10 VS 4 dias respectivamente, p= <0,0001) e no subgrupo dos pacientes que foram á óbito (43 VS 19 dias e 27 VS 16 dias respectivamente, p= <0,0001). As medianas dos intervalos de tempo entre a internação hospitalar e internação na UTI até o início do tratamento com antifúngico também foi maior nos hospitais públicos (17 VS 2 dias e 7 vs 0 dias respectivamente, p= <0,0001). Em relação à estratificação da gravidade dos pacientes, a mediana do escore APACHE II foi de 16 (0 – 42), com escore maior no hospital privado 17 (0-39) que nos públicos 12 (0 – 42) p<0,001. Não houve diferença entre os escores SOFA entre públicos e privados na entrada na UTI, no início do antifúngico, na troca do antifúngico e na suspensão do antifúngico. Os valores são mostrados na tabela 2.

Características pacientes	Total (238)	Total (%)	Privado (158)	Privado (%)	Público (80)	Público (%)	p
Sexo							
Masculino	138	58,47%	92	58,23%	46	58,97%	0,913[a]
Feminino	98	41,53%	66	41,77%	32	41,03%	
Idade – mediana (anos)	59 (15 - 100)	-	57 (15 - 100)	-	60 (16 - 91)	-	0,470 [b]
Origem étnica							0,055[c]
Negro	16	7,24%	8	5,56%	8	10,39%	
Branco	166	75,11%	112	77,78%	54	70,13%	
Mulato	30	13,57%	18	12,50%	12	15,58%	
Oriental	4	1,81%	1	0,69%	3	3,90%	
Outro	5	2,26%	5	3,47%	0	0,00%	
Local antes da Admissão							0,005 [c]
Hospitalizado	137	57,56%	79	50,00%	58	72,50%	
Institucionalizado	1	0,42%	1	0,63%	0	0,00%	
Domicílio, sem cuidados médicos	93	39,08%	73	46,20%	20	25,00%	
Domicílio, com cuidados médicos	6	2,52%	5	3,16%	1	1,25%	
Outro	1	0,42%	0	0,00%	1	1,25%	
Mediana Internação hospitalar (dias)	23 (2-487)	Media 35,12	17 (2-487)	Media 29,04	41 (3-156)	Media 47,28	0,001
Mediana Internação na UTI (dias)	12 (0-144)	Media 18,81	6 (0-120)	Media 13,16	24 (2-144)	Media 30,11	0,001
Mediana Internação hospitalar vivos	20 (4-487)	Media 32,50	17 (4-487)	Media 29,63	39 (9-104)	Media 44,65	0,001
Mediana Internação na UTI vivos	5 (0-93)	Media 11,74	4 (0-93)	Media 9,89	10 (2-62)	Media 19,26	0,001
Mediana Internação hospitalar óbitos	29 (2-189)	Media 38,65	19 (2-189)	Media 27,71	43 (3-156)	Media 48,57	0,001
Mediana Internação na UTI óbitos	20 (2-144)	Media 28,50	16 (2-120)	Media 20,65	27 (3-144)	Media 35,75	0,001
Internação hospitalar até antifúngico (dias)	3 (0-170)	Media 10,43	2 (0-170)	Media 5,41	17 (0-77)	Media 20,46	0,001
Internação na UTI até antifúngico (dias)	1 (0-59)	Media 5,07	0 (0-36)	Media 2,45	7 (0-59)	Media 10,81	0,001
Apache II	23 (2-487)	35,12	17 (2-487)	Media 29,04	41 (3-156)	Media 47,28	0,001
SOFA - Entrada na UTI	6 (0 - 17)	-	6 (0 - 17)	-	5 (0 - 16)	-	0,312 [d]
SOFA - Início do antifúngico	7 (0 - 19)	-	7 (0 - 19)	-	7 (1 - 16)	-	0,546 [d]
SOFA - Troca do antifúngico	7 (0 - 19)	-	9 (0 - 19)	-	5 (0 - 15)	-	0,098 [d]
SOFA - Suspensão do antifúngico	5 (0 - 25)	-	4 (0 - 23)	-	6 (0 - 25)	-	0,382 [d]

[a] = Qui-quadrado, [b] = t-Student, [c] = Razão de verossimilhança e [d]= Mann-Whitney

Tabela 2 – Características dos pacientes

3.2 Fatores de risco: Pacientes cirúrgicos foram mais freqüentes na população geral (55,88%), entretanto a freqüência nos hospitais públicos foi superior a freqüência no hospital privado (73,75% VS 46,84% p < 0, 001). O tipo de cirurgia mais encontrado foi a abdominal 40,76% com distribuição semelhante tanto nos hospitais públicos quanto no hospital privado (43,75% VS 39,24%).Nos hospitais públicos houve uma maior freqüência de cirurgias cardiovasculares (8,75% VS 0,63%).Também houve nos hospitais públicos uma maior freqüência de cirurgias em caráter de emergência e urgência em relação à cirurgias eletivas (25,81% VS 13,89%; 46,77% VS 31,94% e 27,42% VS 54,17% respectivamente p=0,007). Os fatores de risco mais freqüentes foram: internação na UTI por mais de 48 horas (78,21%), insuficiência renal (46,64%), uso de corticosteróides (38,66%), transplante de órgãos sólidos (31,22%), diabetes (30,25%), câncer (26,47%) e hospitalização por mais de quatro dias (26,05%). Comparando hospitais públicos e privados, houve diferença estatisticamente significante na freqüência de hospitalização por mais de quatro dias (50,00% VS 13,92%, p<0,001), internação na UTI por mais de 48 horas (98,73% VS 67,74%), diabetes (17,50% VS 36,71%), e na distribuição das modalidades de transplante de órgãos sólidos. Não houve transplante de medula óssea nos hospitais públicos (tabela 3).

Fatores de risco	Total (238)	Total (%)	Privado (158)	Privado (%)	Público (80)	Público (%)	p
Cirurgia							<0,001[c]
Clínicos	105	44,12%	84	53,16%	21	26,25%	
Cirúrgicos	133	55,88%	74	46,84%	59	73,75%	
Abdominal	97	40,76%	62	39,24%	35	43,75%	
Torácica	9	3,78%	6	3,80%	3	3,75%	
Cardiovascular	8	3,36%	1	0,63%	7	8,75%	
Outra	19	7,98%	5	3,16%	14	17,50%	
Cir. Tratamento infecção	19	8,15%	12	7,64%	7	9,21%	0,682[a]
Situação da cirurgia							0,007[a]
Emergência	26	19,40%	10	13,89%	16	25,81%	
Urgência	52	38,81%	23	31,94%	29	46,77%	
Eletiva	56	41,79%	39	54,17%	17	27,42%	
Reoperação	25	10,50%	14	8,86%	11	13,75%	0,245[a]
Hospitalização por mais de 4 dias	62	26,05%	22	13,92%	40	50,00%	<0,001[a]
Internação na UTI por mais de 48h	183	78,21%	105	67,74%	78	98,73%	<0,001[a]
Neutropenia	6	2,52%	5	3,16%	1	1,25%	0,373[a]
Diabetes	72	30,25%	58	36,71%	14	17,50%	0,002[a]
Queimadura grave	-	-	-	-	-	-	-
Pancreatite	5	2,10%	2	1,27%	3	3,75%	0,207[a]
Insuficiência Renal	111	46,64%	75	47,47%	36	45,00%	0,718[a]
Cancer	63	26,47%	40	25,32%	23	28,75%	0,571[a]
Imunossupressores	39	16,39%	27	17,09%	12	15,00%	0,681[a]
Corticoesteróides	92	38,66%	59	37,34%	33	41,25%	0,559[a]
Transplante órgãos sólidos	74	31,22%	53	33,76%	21	26,25%	0,238[a]
Rim doador cadáver	9	3,80%	6	3,82%	3	3,75%	0,008[d]
Rim doador vivo	1	0,42%	0	0,00%	1	1,25%	
Fígado doador cadáver	38	16,03%	23	14,65%	15	18,75%	
Fígado doador vivo	1	0,42%	1	0,64%	0	0,00%	
Pulmão	1	0,42%	0	0,00%	1	1,25%	
Rim pâncreas	22	9,28%	21	13,38%	1	1,25%	
Rim fígado	2	0,84%	2	1,27%	0	0,00%	
Transplante medula	4	2,1%	4	3,15%	0	0,00%	0,171[e]
Autólogo	1	0,42%	1	0,63%	0	0,00%	0,246[d]
Alogênico mieloablativo	3	1,26%	3	1,90%	0	0,00%	
Alogênico não aparentado	1	0,42%	1	0,63%	0	0,00%	

Tabela 3 – Fatores de risco

3.3 Fatores de risco relacionados ao tempo de exposição: Dentre os fatores de risco relacionados ao tempo de exposição, os mais freqüentes foram: o uso prévio de antibiótico (61,34%) com mediana de 6 dias de utilização (2-38 dias); cateter venoso central (55,88%) com mediana de 4 dias de utilização (2-90 dias); sonda vesical (43,7%) com mediana de 7 dias de utilização (2-60 dias); ventilação mecânica (34,03%) com mediana de 6 dias de utilização (2-59 dias); diálise (13,45%) com mediana de 6 dias de utilização (2-38 dias) e nutrição parenteral 11,76% com mediana de 7 dias de utilização (2-30 dias). O uso de antibióticos (70% VS 56,96% p=0,05), cateteres venosos centrais (66,25% VS 50,63% p=0,02) , sonda vesical (53,75% VS 38,61% p=0,02) e ventilação mecânica (47,5% VS 27,22% p=0,002), foi mais freqüente em hospitais públicos.O hospital privado teve uma tendência à utilizar um maior número de antibióticos.(Tabela 4).

Fatores de risco com tempo de exposição	Total (238)	Total (%)	Privado (158)	Privado (%)	Público (80)	Público (%)	p
Nutrição parenteral	28	11,76%	14	8,86%	14	17,50%	0,051 [a]
Tempo de utilização (dias)	28	7 (2 - 30)	14	5 (2 - 30)	14	10 (2 - 25)	0,106 [d]
Diálise	32	13,45%	23	14,56%	9	11,25%	0,480 [a]
Tempo de utilização (dias)	32	6 (2 - 90)	23	6 (2 - 90)	9	7 (3 - 17)	0,628 [d]
Sonda vesical	104	43,70%	61	38,61%	43	53,75%	0,026 [a]
Tempo de utilização (dias)	104	7 (2 - 60)	61	4 (2 - 60)	43	11 (2 - 29)	<0,001 [d]
Ventilação mecânica	81	34,03%	43	27,22%	38	47,50%	0,002 [a]
Tempo de utilização (dias)	81	6 (2 - 59)	43	3 (2 - 20)	38	13 (2 - 59)	0,000 [d]
Antibióticos	146	61,34%	90	56,96%	56	70,00%	0,051 [a]
Um antibiótico	15	6,30%	7	4,43%	8	10,00%	0,065 [a]
Dois antibióticos	58	24,37%	32	20,25%	26	32,50%	
Três antibióticos	30	12,61%	19	12,03%	11	13,75%	
Quatro antibióticos	22	9,24%	15	9,49%	7	8,75%	
Mais de 4 antibióticos	21	8,82%	17	10,76%	4	5,00%	
Tempo de utilização (dias)	127	6 (2 - 38)	81	6 (2 - 38)	46	8 (2 - 18)	0,526 [d]
Cateteres	133	55,88%	80	50,63%	53	66,25%	0,022 [a]
Cateter venoso central	64	26,89%	35	22,15%	29	36,25%	0,040 [c]
CVC + cateter arterial	42	17,65%	29	18,35%	13	16,25%	
CVC + swan ganz	3	1,26%	1	0,63%	2	2,50%	
CVC + cat. arterial + swan ganz	8	3,36%	3	1,90%	5	6,25%	
Outro	16	6,72%	12	7,59%	4	5,00%	
Tempo de utilização (dias)		4(2-90)		3(2-90)		5(3-47)	0,008 [d]

[a] = Qui-quadrado, [b] = t-Student, [c] = Razão de verossimilhança, [d]= Mann-Whitney

Tabela 4 – Fatores de risco relacionados ao tempo de exposição

3.4 Evidências clínicas e microbiológicas para o uso de antifúngicos: Em relação à presença de dados clínicos, os mais freqüentes foram o uso de drogas vasoativas (33,61%) e hipotensão (33,61%), seguidos por acidose lática (27,73%), leucocitose persistente (26,47%) e febre persistente (22,69%). Não houve casos com endoftalmite diagnosticada. Nos hospitais públicos os critérios de febre persistente e leucocitose persistente no momento do inicio do antifúngico foram estatisticamente mais freqüentes (31,25% VS 18,35% p= 0,025 e 37,5% VS 20,89% p= 0,006, respectivamente). Isolamento de fungos na corrente sanguínea (7,14%) e na urina (9,24%) foram os mais freqüentes, sendo que nos hospitais públicos o isolamento na corrente sanguínea foi estatisticamente maior (16,25% VS 2,53% p<0,001) no momento da prescrição do antifúngico (tabela 5).

Evidências clínicas	Total (238)	Total (%)	Privado (158)	Privado (%)	Público (80)	Público (%)	p
Uso de droga vasoativa	80	33,61%	48	30,38%	32	40,00%	0,138 [a]
Febre persistente	54	22,69%	29	18,35%	25	31,25%	0,025 [a]
Endoftalmite	-	-	-	-	-	-	-
Acidose lática	66	27,73%	43	27,22%	23	28,75%	0,803 [a]
Hipotensão	80	33,61%	48	30,38%	32	40,00%	0,138 [a]
Leucocitose persistente	63	26,47%	33	20,89%	30	37,50%	0,006 [a]
Evidencias microbiológicas							
Sangue	17	7,14%	4	2,53%	13	16,25%	<0,001 [a]
Urina	22	9,24%	14	8,86%	8	10,00%	0,774 [a]
Secreção traqueal	12	5,04%	5	3,16%	7	8,75%	0,112 [e]
Drenos	1	0,42%	0	0,00%	1	1,25%	0,336 [e]
Líquor	1	0,42%	1	0,63%	0	0,00%	1,000 [e]
Peritôneo	5	2,10%	4	2,53%	1	1,25%	0,666 [e]
Abscesso	1	0,42%	1	0,63%	0	0,00%	1,000 [e]
Outro	13	5,46%	5	3,16%	8	10,00%	0,037 [e]
Biópsia	4	1,68%	4	2,53%	0	0,00%	0,303 [e]

[a] = Qui-quadrado, [e]= Teste Exato de Fisher

Tabela 5 - Evidências clínicas e microbiológicas para o uso de antifúngicos

3.5 Regimes de utilização dos antifúngicos e diagnósticos definitivos: O regime de tratamento mais freqüente foi o uso empírico (38,66%) tanto em hospitais públicos como privado. O tratamento profilático foi utilizado em 28,99% dos pacientes, o uso preemptivo em 29,41% e o uso com evidência laboratorial de infecção fúngica 21,43%. Nos hospitais públicos foi mais freqüente a utilização do antifúngico com evidência laboratorial (30% VS 17,09%), enquanto no hospital privado o uso profilático (30,38% VS 26,25%) e preemptivo (13,92% VS 5%) foram mais freqüentes (tabela 6). A distribuição dos diagnósticos definitivos foi estatisticamente diferente entre públicos e

privados (p=0,004), sendo nos hospitais públicos, mais freqüente a candidemia (73%), seguida pela infecção urinária (15,79%) e no hospital privado a mais freqüente foi a infecção urinária (33,33%), seguida pela candidemia (10%).

Utilização do antifúngico	Total (n)	Total (%)	Privado (n)	Privado (%)	Público (n)	Público (%)	p
Com evidência laboratorial	51	21,43%	27	17,09%	24	30,00%	0,038 [a]
Profiláticos	69	28,99%	48	30,38%	21	26,25%	
Empírico	92	38,66%	61	38,61%	31	38,75%	
Preemptivo	26	10,92%	22	13,92%	4	5,00%	
Diagnóstico definitivo	49	20,59%	30	18,99%	19	23,75%	0,004 [c]
candidemia	17	34,69%	3	10,00%	14	73,68%	
infecção urinária	13	26,53%	10	33,33%	3	15,79%	
esofagite	1	2,04%	1	3,33%	0	0,00%	
infecção orofaringe	3	6,12%	2	6,67%	1	5,26%	
infecção respiratória	2	4,08%	1	3,33%	1	5,26%	
infecção vaginal	2	4,08%	2	6,67%	0	0,00%	
peritonite	2	4,08%	2	6,67%	0	0,00%	
Sistema nervoso central	1	2,04%	1	3,33%	0	0,00%	
aspergilose	2	4,08%	2	6,67%	0	0,00%	
criptococose	2	4,08%	2	6,67%	0	0,00%	
feohifomicose	1	2,04%	1	3,33%	0	0,00%	
histoplasmose	2	4,08%	2	6,67%	0	0,00%	
Tinea cruris	1	2,04%	1	3,33%	0	0,00%	

[a] = Qui-quadrado, [c] = Razão de verossimilhança

Tabela 6 – Regime de utilização dos antifúngicos e diagnósticos definitivos

3.6 Antifúngicos: Fluconazol foi a droga mais freqüentemente utilizada no primeiro tratamento com antifúngico (80,25%), seguido da anfotericina B desoxicolato (9,24%), caspofungina (5,88%), anfotericina B lipossomal (3,78%) e voriconazol (0,84%). Analisando o uso de antifúngico comparando públicos e privado, o fluconazol continua sendo a droga mais utilizada em ambos (71,25% e 84,81%, respectivamente). Entretanto, houve uma diferença estatisticamente significativa na distribuição do primeiro tratamento com antifúngicos entre públicos e privados (p<0, 001). Enquanto nos hospitais públicos há uma maior freqüência de anfotericina B desoxicolato (26,25% VS 0,63%), no hospital privado há maior freqüência de caspofungina (8,86% VS 0%), anfotericina B lipossomal (4,43% VS 2,5%) e voriconazol (0,84% VS 0%). A mediana do tempo de tratamento do primeiro antifúngico foi de 10 (1-50) dias. Nos hospitais públicos a mediana para o tempo de tratamento foi de 13 dias (1 -50) enquanto nos privados foi de 9 dias(1-40) p=0,034.

A troca do primeiro tratamento antifúngico para o segundo tratamento antifúngico ocorreu em 23,94% dos casos. O segundo tratamento com antifúngico mais freqüente foi a caspofungina (42,59%), seguido da anfotericina B desoxicolato (31,48%), fluconazol (16,67%), anfotericina B lipossomal (7,41%) e voriconazol (1,85%). Novamente a diferença da distribuição dos antifúngicos entre públicos e privados foi estatisticamente significativa, com maior freqüência nos hospitais públicos de anfotericina B desoxicolato (75% VS 13,16%) e no hospital privado uma maior freqüência de caspofungina (60,53% VS 0%), anfotericina B lipossomal (10,53% VS 0%) e voriconazol (2,63% VS 0%). A mediana do tempo para troca do primeiro

tratamento antifúngico para o segundo tratamento antifúngico foi de 13 dias, sendo maior nos hospitais públicos 17(2-98) que no privado 12(0-43) p=0,035.

O terceiro tratamento antifúngico ocorreu em 5,88% dos casos. No terceiro tratamento com antifúngicos, os mais freqüentes foram fluconazol (28,57%) e anfotericina B lipossomal (28,57%) seguido por caspofungina (21,43%), e anfotericina B desoxicolato (21,43%). Não houve diferença estatisticamente significante na distribuição dos antifúngicos, mas continuou seguindo o mesmo padrão do primeiro e segundo tratamento antifúngico (tabela 7).

A maioria dos pacientes não fez troca de antifúngico (81,28%). Os motivos para troca do antifúngico mais freqüentes foram falha clínica ao tratamento (11,06%), isolamento de fungo considerado resistente (2,98%) e falha microbiológica ao tratamento (2,55%). O motivo da suspensão do tratamento antifúngico mais freqüente foi o fim do tratamento (59,07%), seguido pelo óbito (36,71%) e mudança do diagnóstico (4,22%). Não houve diferença do tempo total de tratamento antifúngico entre públicos e privados, com mediana de 11 dias.

Antifúngicos	Total (238)	Total (%)	Privado (158)	Privado (%)	Público (80)	Público (%)	p
Antifúngico 1							<0,001 [c]
Fluconazol	191	80,25%	134	84,81%	57	71,25%	
Anfo B em desoxicolato	22	9,24%	1	0,63%	21	26,25%	
Anfo B em lipossoma	9	3,78%	7	4,43%	2	2,50%	
Caspofungina	14	5,88%	14	8,86%	0	0,00%	
Voriconazol	2	0,84%	2	1,27%	0	0,00%	
Tempo de tratamento (dia)	238	10 (1 - 50)	158	9 (1 - 40)	80	13 (1 - 50)	0,034 [d]
Tempo para a troca (dia)	57	13(0-98)	39	12(0-43)	18	17(2-98)	0,035 [d]
Antifúngico 2 – 57 casos							<0,001 [c]
Fluconazol	9	16,67%	5	13,16%	4	25,00%	
Anfo B em desoxicolato	17	31,48%	5	13,16%	12	75,00%	
Anfo B em lipossoma	4	7,41%	4	10,53%	0	0,00%	
Caspofungina	23	42,59%	23	60,53%	0	0,00%	
Voriconazol	1	1,85%	1	2,63%	0	0,00%	
Tempo de tratamento (dia)	57	8 (0 - 34)	39	8 (0 - 34)	18	6 (0 - 23)	0,258 [d]
Tempo para a troca (dia)	14	16 (1-41)	10	20 (1-41)	4	8 (1-17)	0,103 [d]
Antifúngico 3 – 14 casos							
Fluconazol	4	28,57%	2	20,00%	2	50,00%	
Anfo B em desoxicolato	3	21,43%	1	10,00%	2	50,00%	
Anfo B em lipossoma	4	28,57%	4	40,00%	0	0,00%	
Caspofungina	3	21,43%	3	30,00%	0	0,00%	
Tempo de tratamento (dia)	14	7 (2 - 27)	10	7 (4 - 27)	4	7 (2 - 15)	0,515 [d]
Troca antifúngico							
Não	191	81,28%	128	81,53%	63	80,77%	0,021 [c]
Melhora da infecção	1	0,43%	0	0,00%	1	1,28%	
Falha clínica ao tratamento	26	11,06%	18	11,46%	8	10,26%	
Falha microbiológica ao tratamento	6	2,55%	5	3,18%	1	1,28%	
Outra causa	4	1,70%	0	0,00%	4	5,13%	
Isolamento de fungo considerado resistente	7	2,98%	6	3,82%	1	1,28%	
Suspensão antifúngico							
Mudança do diagnóstico	10	4,22%	6	3,80%	4	5,06%	0,099 [a]
Fim do tratamento	140	59,07%	101	63,92%	39	49,37%	
Óbito	87	36,71%	51	32,28%	36	45,57%	
Tempo de tratamento	238	11 (1 - 67)	158	10 (1 - 66)	80	14 (1 - 67)	0,330 [d]

[a] = Qui-quadrado, [c] = Razão de verossimilhança e [d]= Mann-Whitney *Tabela 6 – Antifúngicos*

Tabela 7 – Aantifúngicos

3.7 Agente etiológico: Foram isolados agentes etiológicos em 48 casos (18,6%). Dentre estes pacientes com agente isolado, o agente mais freqüente foi a *Candida albicans* com 39,58%, seguido por *Candida tropicalis* 16,67% e *Candida parapisilosis* 6,25%. A porcentagem de *Candida albicans* nos hospitais públicos foi comparativamente maior que no hospital privado (58,82% VS 29,03%). Tanto em hospitais públicos como privados a *Candida tropicalis* foi o segundo agente mais freqüente (17,65% e 16,13%), entretanto o terceiro agente mais freqüente foi diferente entre públicos e privados, sendo no público a *Candida parapisilosis* (11,76%) e no privado a *Candida glabrata* (8,33%). A variação de agentes no hospital privado foi maior, inclusive com isolamento de agentes que não pertencem ao gênero candida. Nos hospitais públicos não foram isolados como agentes a *Candida glabrata* e *Candida krusei* (tabela 8).

Agente etiológico	Total (n)	Total (%)	Privado (n)	Privado (%)	Público (n)	Público (%)	p
Agentes isolados TOTAL	48	18,60%	31	19,62%	17	21,25%	0,517 [a]
Candida albicans	19	39,58%	9	29,03%	10	58,82%	0,229 [c]
Candida glabrata	4	8,33%	4	12,90%	0	0,00%	
Candida tropicalis	8	16,67%	5	16,13%	3	17,65%	
Candida parapsilosis	3	6,25%	1	3,23%	2	11,76%	
Candida sp.	3	6,25%	2	6,45%	1	5,88%	
Candida krusei	1	2,08%	1	3,23%	0	0,00%	
Aspergillus	2	4,17%	2	6,45%	0	0,00%	
Cryptococcus	2	4,17%	2	6,45%	0	0,00%	
Zigomiceto	1	2,08%	1	3,23%	0	0,00%	
Histoplasma	1	2,08%	1	3,23%	0	0,00%	
Trichosporon	1	2,08%	1	3,23%	0	0,00%	
Outro	3	6,25%	2	6,45%	1	5,88%	

[a] = Qui-quadrado, [c] = Razão de verossimilhança

Tabela 8 – Agentes

3.8 Efeitos adversos: Para análise de eventos adversos foram excluídos os 28 casos do hospital público da Universidade Federal do Rio de Janeiro devido a indisponibilidade destes dados neste centro. Na avaliação de nefrotoxicidade foram excluídos os casos com insuficiência renal prévia. Não foram observadas reações infusionais como tremores, “rash” cutâneo, convulsão, náuseas vômitos, flebite, cefaléia, dor no local da infusão e arritmias. Nefrotoxicidade significante foi observada em 15,24% dos casos e nefrotoxicidade grave em 18,10%%. A ocorrência de nefrotoxicidade foi mais freqüente no hospital privado tanto para nefrotoxicodade significante como nefrotoxicidade grave, mas sem significância estatistica (18,07% VS

4,55% e 19,28% VS 13,64% p=0,140). Hepatotoxicidade significante foi observada em 8,10% dos pacientes e hepatotoxicidade grave em 21,90%. A freqüência tanto para hepatotoxicidade significante como hepatotoxicidade grave foram maiores no hospital privado (9,49% VS 3,95% e 29,11% VS 0,0%). Distúrbio hidro-eletrolítico e hipopotassemia ocorreram em 56,67% VS 40,95% dos pacientes, respectivamente. As freqüências no hospital privado também foram maiores para ambos (68,99% VS 19,23% e 49,37% VS 15,38%). Tabela 9.

Efeitos adversos	Total (n)	Total (%)	Privado (n)	Privado (%)	Público (n)	Público (%)	p
Nefrotoxicidade							
Não	70	66,67%	52	62,65%	18	81,82%	0,140
Significante	16	15,24%	15	18,07%	1	4,55%	
Grave	19	18,10%	16	19,28%	3	13,64%	
Hepatotoxicidade							
Não	147	70,00%	97	61,39%	50	96,15%	0,001
Significante	17	8,10%	15	9,49%	2	3,85%	
Grave	46	21,90%	46	29,11%	0	0,00%	
Disturbio hidroeletrolítico	119	56,67%	109	68,99%	10	19,23%	0,000
Hipopotassemia	86	40,95%	78	49,37%	8	15,38%	0,000

[a] = Qui-quadrado

Tabela 9 – Efeitos Adversos

3.9 Análises de mortalidade: A população geral do estudo teve uma mortalidade na alta da UTI de 42,44% e mortalidade hospitalar de 48,52%. Os hospitais públicos tiveram uma mortalidade na alta da UTI e hospitalar maior que os hospitais privados (66,25% VS 30,38% e 69,62% VS 37,97%, respectivamente p<0,001). Tabela 10.

Desfecho	Total (n)	Total (%)	Privado (n)	Privado (%)	Público (n)	Público (%)	p
Alta da UTI							
Vivo	137	57,56%	110	69,62%	27	33,75%	<0,001
Morto	101	42,44%	48	30,38%	53	66,25%	
Alta hospitalar							
Vivo	122	51,48%	98	62,03%	24	30,38%	<0,001
Morto	115	48,52%	60	37,97%	55	69,62%	

[a] = Qui-quadrado

Tabela 10 - Análises de mortalidade

A análise de regressão logística univariada de mortalidade na UTI é mostrada na tabela 11. Na análise multivariada foram estatisticamente significante a idade (OR=1,098), tempo de internação (OR=0,932), tempo de internação na UTI (OR=1,121), escore SOFA no momento da suspensão do antifúngico (OR=1,551) e internação em hospital público (OR=38,570) com sensibilidade de 86,8% e especificidade de 94,4%.Tabela 12.

Características pacientes	Total (n)	Total (%)	Vivo (n)	Vivo (%)	Óbito (n)	Óbito (%)	p
Fatores que reduzem o risco							
Neutropenia	6	2,52%	6	4,38%	0	0,00%	0,035
Diabetes	72	30,25%	51	37,23%	21	20,79%	0,006
Sem antibiótico prévio	92	38,66%	73	53,28%	19	18,81%	<0,001
Profiláticos	84	35,29%	66	48,18%	18	17,82%	<0,001
Fluconazol primeiro antifungico	191	80,25%	124	90,51%	67	66,34%	<0,001
Fluconazol segundo antifungico	9	16,67%	4	18,18%	5	15,63%	0,002
Sem troca de antifungico	191	81,28%	119	87,50%	72	72,73%	0,019
Mudança do diagnóstico	10	4,22%	7	5,11%	3	3,00%	<0,001
Fatores que aumentam o risco							
Idade (anos)	59 (15-100)	58,49	55 (15-92)	54,67	65 (16-100)	63,68	0,001
Hospitalizado	137	57,56%	59	43,07%	78	77,23%	<0,001
Emergência	26	19,40%	7	9,33%	19	32,20%	0,004
Tempo de internação hospitalar (dias)	235	23 (2-487)	135	20 (4-487)	100	29 (2-189)	0,025
Tempo de internação na UTI (dias)	234	12 (0-144)	135	5 (0-93)	99	20 (2-144)	<0,001
Hospitalização por mais de 4 dias	62	26,05%	18	13,14%	44	43,56%	<0,001
Internação na UTI por mais de 48h	183	78,21%	90	66,67%	93	93,94%	<0,001
SOFA							
SOFA Na entrada da UTI	232	6 (0 - 17)	134	5 (0 - 17)	98	7 (0 - 16)	0,010
SOFA No início do antifúngico	226	7 (0 - 19)	132	6 (0 - 17)	94	8 (1 - 19)	<0,001
SOFA Na suspensão do antifúngico	208	5 (0 - 25)	128	3 (0 - 22)	80	13 (0 - 25)	<0,001
Sem transplante orgão sólido	163	68,78%	72	52,94%	91	90,10%	<0,001
Sonda vesical	104	43,70%	40	29,20%	64	63,37%	<0,001
Ventilação mecânica	81	34,03%	24	17,52%	57	56,44%	<0,001
Uso de droga vasoativa	80	33,61%	26	18,98%	54	53,47%	<0,001
Febre persistente	54	22,69%	23	16,79%	31	30,69%	0,011
Acidose metabólica	66	27,73%	26	18,98%	40	39,60%	<0,001
Hipotensão	80	33,61%	25	18,25%	55	54,46%	<0,001
Leucocitose persistente	63	26,47%	24	17,52%	39	38,61%	<0,001
Tempo de tratamento (dia)	57	8 (0 - 34)	24	13 (1 - 34)	33	5 (0 - 33)	0,016
Candida albicans	19	22,89%	10	18,52%	9	31,03%	0,032

Tabela 11 – Mortalidade na UTI – análise univariada

Variável	Odds ratio	IC (95%)		p
Idade	1,098	1,038	1,161	0,001
Tempo de internação	0,932	0,883	0,984	0,011
Tempo de UTI	1,121	1,045	1,201	0,001
SOFA no momento da suspensão do antifúngico	1,551	1,253	1,918	<0,001
Público	38,570	3,786	392,953	0,002

Sensibilidade: 0,868
Especificidade: 0,944

Tabela 12 – Mortalidade na UTI – análise multivariada

A análise de regressão logística univariada de mortalidade hospitalar é mostrada na tabela 13. Na análise multivariada foram estatisticamente significante a idade (OR=1,142), escore SOFA no momento da suspensão do antifúngico (OR=2,075) e internação em hospital público (OR=47,582) com sensibilidade de 88,9% e especificidade de 95,3%.Tabela 14.

Características pacientes	Total (n)	Total (%)	Vivo (n)	Vivo (%)	Óbito (n)	Óbito (%)	p

Fatores que reduzem o risco							
Diabetes	72	30,38%	44	36,07%	28	24,35%	0,050
Sem antibiótico prévio	91	38,40%	67	54,92%	24	20,87%	<0,001
Sem cateter venoso central prévio	105	44,30%	73	59,84%	32	27,83%	<0,001
Profiláticos	84	35,44%	64	52,46%	20	17,39%	<0,001
Fluconazol primeiro antifungico	190	80,17%	110	90,16%	80	69,57%	0,001
Fluconazol segundo antifungico	9	16,67%	3	18,75%	6	15,79%	0,002
Tempo de tratamento (dia)	57	8 (0 - 34)	18	13 (1 - 31)	39	5 (0 - 34)	0,020
Fatores que aumentam o risco							
Idade (anos)	59 (15-100)	58,50	54 (15-92)	52,83	65 (16-100)	64,52	<0,001
Hospitalizado	136	57,38%	52	42,62%	84	73,04%	<0,001
Cirurgia Emergência	26	19,40%	6	8,82%	20	30,30%	0,006
Tempo de internação hospitalar (dias)	235	23 (2-487)	121	19 (4-487)	114	30 (2-189)	0,010
Tempo de internação na UTI (dias)	233	12 (0-144)	120	4 (0-93)	113	20 (1-144)	<0,001
Hospitalização por mais de 4 dias	61	25,74%	15	12,30%	46	40,00%	<0,001
Internação na UTI por mais de 48h	182	78,11%	80	66,67%	102	90,27%	<0,001
Apache II	212	16 (0 - 42)	117	15 (1 - 35)	95	16 (0 - 42)	0,018
SOFA Na entrada da UTI	232	6 (0 - 17)	120	5 (0 - 17)	112	6 (0 - 16)	0,015
SOFA No início do antifúngico	226	7 (0 - 19)	118	6 (0 - 17)	108	8 (1 - 19)	<0,001
SOFA Na suspensão do antifúngico	208	5 (0 - 25)	114	2 (0 - 14)	94	12 (0 - 25)	<0,001
Sem transplante orgãos solidos	162	68,64%	59	48,76%	103	89,57%	<0,001
Sonda vesical	104	43,88%	34	27,87%	70	60,87%	<0,001
Ventilação mecânica	81	34,18%	20	16,39%	61	53,04%	<0,001
Uso de droga vasoativa	80	33,76%	24	19,67%	56	48,70%	<0,001
Febre persistente	54	22,78%	20	16,39%	34	29,57%	0,016
Acidose metabólica	66	27,85%	20	16,39%	46	40,00%	<0,001
Hipotensão	80	33,76%	23	18,85%	57	49,57%	<0,001
Leucocitose persistente	63	26,58%	20	16,39%	43	37,39%	<0,001
Secreção traqueal	12	5,06%	2	1,64%	10	8,70%	0,017
Sem troca de antifungico	190	81,20%	108	89,26%	82	72,57%	0,006
Mudança do diagnóstico	10	4,24%	6	4,92%	4	3,51%	<0,001

Tabela 13 – Mortalidade hospitalar – análise univariada

Variável	Odds ratio	IC (95%)		p
Idade	1,142	1,066	1,224	<0,001
SOFA no momento da suspenção AF	2,075	1,478	2,914	<0,001
Público	47,582	4,868	465,139	0,001

Sensibilidade: 0,889
Especificidade: 0,953

Tabela 14 – Mortalidade hospitalar – análise multivariada

4 DISCUSSÃO

Discussão

Este estudo prospectivo, observacional vem contribuir com a caracterização do uso de antifúngicos no ambiente de terapia intensiva no Brasil, bem como as características dos pacientes expostos a essa infecção, dando ênfase nas peculiaridades existentes na diferença entre o sistema de saúde pública e saúde privada do nosso país.

Nosso estudo corrobora com outros dados nacionais mostrando uma incidência maior de infecção fúngica em hospitais terciários no Brasil que em outros países. Através de dados gerais dos hospitais participantes coletados posteriormente, observamos uma incidência de pacientes que utilizaram algum antifúngico endovenoso de 33,1 casos/1000 internações. Embora nossos dados possam estar subestimando a incidência de candidemia (pelo fato do registro do dado ser realizado no momento do inicio do antifúngico), encontramos uma incidência de 2,38 casos/1000 admissões, sendo que nos hospitais públicos encontramos uma incidência ainda maior de 5,18 casos / 1000 admissões, comparado com 0,87 casos / 1000 admissões do hospital privado. Estes dados apontam na direção dos resultados de Colombo e col. (15) em um estudo prospectivo em 11 hospitais terciários no Brasil, que mostrou uma incidência de 2,49 casos / 1000 admissões. Esta é uma taxa maior que as taxas encontradas nos Estados Unidos (0,28 a 0.96 casos / 1000 admissões) e na Europa

(0.17 a 0.76 casos / 1000 admissões). (2;10-14). A razão por esta maior incidência ainda não é clara e possivelmente é uma combinação de vários fatores. De uma maneira geral, no Brasil as taxas de infecção hospitalar e infecções da corrente sangüínea, mesmo causadas por outros agentes, são mais altas e os hospitais, sobretudo os da rede pública, têm problemas em realizar um programa de controle de infecção hospitalar eficiente, enfrentam a falta de recursos financeiros, possuem um número limitado de profissionais da área de saúde, faltam programas de capacitação e aperfeiçoamento destes profissionais e têm uma prática menos agressiva em relação à terapia empírica e profilaxia.

Em nossos resultados observamos mediana da idade de 59 anos e uma maior freqüência do sexo masculino (58,47%), semelhante ao que é descrito na literatura (14;15;30;40-42). A maioria dos pacientes (57,56%) já estava internada no hospital antes de ser admitido na UTI. Nos hospitais públicos correspondeu a 72,50% dos pacientes, enquanto no hospital privado 50%. O restante dos pacientes era proveniente dos domicílios ou eram institucionalizados. Outro dado interessante é o tempo de internação hospitalar e internação na UTI, que foi superior nos hospitais públicos (41 vs 17 dias e 24 VS 6 dias respectivamente, p= <0,0001). Os tempos de internação, tanto hospitalar quanto na UTI, até o início do antifúngico também foram superiores nos hospitais públicos (17 VS 2 dias e 7 VS 0 dias respectivamente, p= <0,0001). Dados da literatura mostram que apenas 5 a 15% dos pacientes são colonizados no momento da internação, mas irremediavelmente esta proporção aumenta com o tempo e a exposição a fatores de risco. Deste modo, 50 a 86% dos pacientes críticos estarão colonizados durante uma internação prolongada na unidade de terapia intensiva e a colonização por *Candida* é um dos fatores mais importantes para o desenvolvimento

de infecções invasivas, apesar de apenas 5 a 30% dos pacientes colonizados desenvolverem essas infecções (38;39;43;44). Muitos estudos mostram que o pico de candidíase invasiva se dá em torno do décimo dia de internação na UTI e há um grande aumento tanto de colonização como de infecção a partir do oitavo dia de internação (38;45;46).

Em relação à gravidade dos pacientes, o escore APACHE II foi maior no hospital privado 17 (0-39) que nos públicos 12 (0 – 42) p<0,001. Entretanto quando avaliamos o grau de disfunções orgânicas através do escore SOFA na entrada na UTI, no início do antifúngico, na troca do antifúngico e na suspensão do antifúngico, não observamos diferença entre os hospitais públicos e privados. O fato de o hospital privado ter uma maior freqüência de pacientes provenientes de fora do hospital pode ter contribuído para a diferença entre o escore APACHE II, já que os dados foram colhidos na data do início do antifúngico e não na data de internação, podendo haver um viés, já que alguns parâmetros fisiológicos e laboratoriais utilizados no APACHE II costumam estar mais alterados na admissão hospitalar e tendem a se estabilizarem com o tempo de internação.

Em nosso estudo, pacientes cirúrgicos foram mais freqüentes que os clínicos (55,88%), sendo que a freqüência nos hospitais públicos foi maior que no hospital privado (73,75% VS 46,84% p < 0, 001). Outros dados nacionais mostram uma variação entre 38,1% a 71,4% na freqüência de pacientes cirúrgicos (15;40;41;47;48). Conforme já foi demonstrado em outros estudos de coorte, o tipo de cirurgia mais encontrado foi abdominal (40,76%), com distribuição semelhante tanto nos hospitais públicos quanto no hospital privado (43,75% VS 39,24%). O tempo de internação na UTI por mais de 48 horas (98,73% VS 67,74%) e a hospitalização por mais de quatro

dias (50,00% VS 13,92%, p<0,001), foram os fatores de risco mais freqüentes nos hospitais públicos em comparação ao hospital privado, que mostraram significância estatística. Já no hospital privado, observamos uma maior freqüência de diabetes (36,71% VS 17,50% p=0,002),

Na década de 80, vários estudos caso-controle identificaram inúmeros fatores de risco associados com a ocorrência de candidemia em pacientes hospitalizados. Dentre estes estudos, o mais citado foi conduzido na universidade de Iowa por Wey e cols, sendo identificado como fatores de risco o uso de antibióticos, colonização por *Candida* em diferentes sítios, hemodiálise e uso de cateter venoso central (2-57). O estudo NEMIS (The National Epidemiology of Mycosis Survey) foi a primeira grande coorte prospectiva, multicêntrica, conduzida por dois anos em seis hospitais universitários americanos. Nas análises multivariadas deste estudo foram fatores independentes de risco: as cirurgias (RR, 7.3; IC= 1.0–53.8; p=0,05), insuficiência renal aguda (RR, 4.2; IC= 2.1–8.3; p<0,001), nutrição parenteral (RR, 3.6; IC= 1,8–7.5; p<0,001) e cateter venoso central com triplo lúmen (RR, 5.4; IC1,2–23.6; p=0,03) e como fatores protetores o uso prévio de antifúngicos (RR, 0,3; IC =0,1–0.6; p<0,001) e cirurgias neurológicas e de ouvido/nariz/garganta.

Os pacientes dos hospitais públicos foram expostos com maior freqüência aos fatores de risco relacionados ao tempo de exposição, como o uso de antibióticos (70% VS 56,96% p=0,05), cateteres venosos centrais (66,25% VS 50,63% p=0,02), sonda vesical (53,75% VS 38,61% p=0,02), nutrição parenteral (17,5% VS 8,86% p=0,05) e ventilação mecânica (47,5% VS 27,22% p=0,002). Também nos hospitais públicos, a mediana do tempo que os pacientes ficaram expostos a estes fatores foi maior para o

uso de cateteres venosos centrais (5 dias VS 3 dias p=0,008), sondagem vesical(11 dias VS 4 dias p<0,001), e ventilação mecânica (13 dias VS 3 dias p<0,001).

Quanto ao regime de tratamento, os hospitais públicos e privados tiveram freqüências semelhantes de tratamento empírico, entretanto nos hospitais públicos foi mais freqüente a utilização do antifúngico baseado em evidências laboratoriais (30% VS 17,09%), enquanto no hospital privado o uso profilático (30,38% VS 26,25%) e preemptivo (13,92% VS 5%) foi mais freqüente (p=0,038). Estes dados podem ser uma causa do maior tempo entre a admissão e o inicio do antifúngico nos hospitais públicos, sugerindo que nestes hospitais (que freqüentemente sofrem limitação de recursos levando a um maior controle do uso de terapêuticas mais complexas) o tratamento é indicado preferencialmente quando se tem uma forte evidência de infecção, como o isolamento do agente em culturas. Os hospitais privados tendem a uma conduta mais agressiva e liberal, utilizando em maior número os regimes profiláticos e preemptivos. A prática de tratamento empírico e preemptivo têm aumentado muito nos últimos anos e se tornando rotina nas unidades de terapia intensiva. Apesar de alguns estudos mostrarem redução na ocorrência de colonização e infecções fúngicas, a redução de mortalidade global ainda não foi claramente comprovada (37-39). Foi publicado recentemente por Schuster, M.G. e col. um estudo duplo-cego, placebo-controlado, randomizado com 270 pacientes, que utilizou fluconazol na dose de 800mg diários por duas semanas para pacientes internados em terapia intensiva com alto risco para infecção fúngica. Para um desfecho combinado de quatro fatores (ausência de febre, ausência de infecção fúngica invasiva, não descontinuação do tratamento por toxicidade do antifúngico e a não utilização de um

antifúngico diferente do estudado), não foi demonstrado diferença de mortalidade entre o grupo tratado e o grupo placebo (36% VS 38%; IC= 0,69 a 1,32; p= 0,78).

O fluconazol foi a droga mais utilizada como primeira escolha pelos pacientes do nosso estudo (80,25%), tanto nos hospitais públicos (71,25%) quanto no hospital privado (84,81%). Todavia, constatamos uma grande diferença na utilização dos outros antifúngicos entre públicos e privado. A freqüência de alternativas ao uso do fluconazol foi diferente nos dois tipos de hospitais, enquanto nos hospitais públicos houve uma maior freqüência de anfotericina B desoxicolato (26,25% VS 0,63%), no hospital privado houve uma maior freqüência de caspofungina (8,86% VS 0%), anfotericina B lipossomal (4,43% VS 2,5%) e voriconazol (0,84% VS 0%). O mesmo foi observado nos 23,94% pacientes que necessitaram de terapia de resgate com um segundo antifúngico. Novamente houve uma maior freqüência nos hospitais públicos de anfotericina B desoxicolato (75% VS 13,16%) e no hospital privado uma maior freqüência de caspofungina (60,53% VS 0%), anfotericina B lipossomal (10,53% VS 0%) e voriconazol (2,63% VS 0%).

A *Candida albicans* foi o agente mais freqüente dos 48 casos (18,6%) em que foi isolado um agente, em ambos, públicos e privado. Entretanto a freqüência nos hospitais públicos foi o dobro da freqüência no hospital privado (58,82% VS 29,03%). Por outro lado a incidência de candida não-albicans foi maior no hospital privado (41,94% VS 35,29%). Dentre as espécies de candida não-albicans, assim como em estudos anteriores,a mais freqüente foi a *Candida tropicalis* (16,67%). Observamos uma freqüência menor de *Candida parapisilosis*, em relação aos relatos já existentes, sobretudo no hospital privado (3,23% VS 11,76% nos hospitais públicos), mesmo considerando que o estudo não inclui pacientes neonatos, que é uma população mais

susceptível a este agente. A *Candida glabrata* correspondeu a 12,9% dos isolados do hospital privado e a *Candida krusei* 2,08%. Nos hospitais públicos ambas não foram isoladas.

Nossa metodologia não gerou dados consistentes a cerca da avaliação de efeitos adversos das drogas antifúngicas. Primeiramente os dados de um dos centros públicos não estavam disponíveis para a análise. Os resultados de nefrotoxicidade e hepatotoxicidade por drogas não correspondem aos relatados na literatura. Possivelmente os diversos fatores de confusão, como choque, hipotensão, hepatopatias, outras drogas nefrotoxicas e hepatotóxicas, não foram bem controlados por este método. De qualquer maneira nefrotoxicidade foi mais frequente no hospital privado tanto para nefrotoxicodade significante (18,07% VS 4,55%) como para nefrotoxicidade grave (19,28% VS 13,64%), porém sem diferença estatística significante (p=0,140). Tabela 15.

	Numero total de casos	Casos com nefrotoxicidade significante	% de nefrotoxicidade significante	Casos com nefrotoxicidade grave	% de nefrotoxicidade grave
PÚBLICO					
anfotericina B	21	1	4,76	3	14,28
PRIVADO					
fluconazol	134	10	7,46	14	10,44
anfotericina B lipossomal	7	1	14,20	1	14,2
caspofungina	14	4	28,57	1	7,14
TOTAL					
anfotericina B	22	1	4,54	3	13,63
fluconazol	191	10	5,23	14	7,32
anfotericina B lipossomal	9	1	11,11	1	11,11
caspofungina	14	4	28,57	1	7,14

Tabela15 – Nefrotoxicidade por drogas

Hepatotoxicidade significante foi observada em 8,10% dos pacientes e hepatotoxicidade grave em 21,90%. A freqüência tanto para hepatotoxicidade significante como hepatotoxicidade grave foi maior no hospital privado (9,49% VS 3,95% e 29,11% VS 0,0%; p=0,001). Não foi relatada nenhuma reação infusional.

A taxa de mortalidade na UTI foi de 42,44% e a mortalidade hospitalar foi de 48,52%. Os hospitais públicos apresentaram uma mortalidade maior tanto na UTI (66,25% VS 30,38%; p<0,001) quanto na mortalidade hospitalar (69,62% VS 37,97%; p<0,001). Na análise multivariada foram estatisticamente significante a idade (OR=1,098), tempo de internação (OR=0,932), tempo de internação na UTI (OR=1,121), escore SOFA no momento da suspensão do antifúngico (OR=1,551) e internação em hospital público (OR=38,570) com sensibilidade de 86,8% e especificidade de 94,4% para mortalidade na UTI e para mortalidade hospitalar, foram estatisticamente significante a idade (OR=1,142), escore SOFA no momento da suspensão do antifúngico (OR=2,075) e internação em hospital público (OR=47,582) com sensibilidade de 88,9% e especificidade de 95,3%.

Dados similares foram apresentados por Colombo e col. no 47º ICAAC 2007 (Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy) em Chicago-EUA, mostrando também uma maior mortalidade no sistema público de saúde em relação ao privado em pacientes com candidemia confirmada (59% vs. 41%), com o

sistema público sendo um fator isolado de pior prognóstico na análise multivariada 1,98 (IC 95% 1,09-3,61, p= 0,002) (23). Apesar da população do estudo de Colombo e col. diferir da do nosso estudo, os resultados seguiram a mesma tendência. Em outro estudo do mesmo autor, o maior realizado no país, com pacientes de todas as faixas etárias, incluindo onze hospitais universitários terciários brasileiros da região sul, sudeste e centro-oeste, a mortalidade geral foi de 54%. Barberino e col. conduziram um estudo de caso-controle em três hospitais privados em Salvador – BA com mortalidade de 49,3% e mortalidade atribuída de 42%(47). Outras coortes menores com pacientes com candidemia confirmada foram realizados em hospitais universitários de outras regiões do Brasil como o de Hinrichsen e col. em Recife – PE, que teve uma taxa de moralidade de 61%(49). Na região sul do país, Aquino e col. em porto Alegre – RS e França e col. em Curitiba – PR, encontraram uma mortalidade de 68% e 56% respectivamente(41;48). Em Campo Grande – MS, na região centro-oeste, Chang e col. registrou uma mortalidade de 58%(40).

5 CONCLUSÕES

- Este estudo vem colaborar no conhecimento das características clínico-epidemiológicas de pacientes submetidos a tratamento antifúngico endovenoso nas unidades de terapia intensiva em nosso país.

- Os resultados sugerem uma maior incidência de infecção fúngica no Brasil em comparação com os Estados Unidos e Europa.

- Pacientes em hospitais públicos apresentam uma incidência maior de candidemias, com uma resolutividade mais lenta, maior tempo de internação na UTI e no hospital, com início do tratamento antifúngico mais tardio que nos hospitais privados.

- Pacientes cirúrgicos são mais freqüentes nos hospitais públicos e pacientes diabéticos mais freqüentes em hospitais privados.

- Os pacientes dos hospitais públicos ficam expostos mais freqüentemente a fatores de risco relacionados com o tempo de exposição e permanecem mais tempo com cateteres centrais, sondas vesicais e em ventilação mecânica. Políticas de vigilância e retirada precoce de dispositivos invasivos devem ser estimuladas.

- Hospitais privados tendem á uma prática mais agressiva com uma freqüência maior de uso de antifúngico preemptivo e em profilaxia. Hospitais públicos tendem a se guiar mais por evidências laboratoriais e microbiológicas para o início do tratamento antifúngico.

- Fluconazol é a droga mais utilizada em todos os hospitais. Claramente os hospitais privados contam com um arsenal muito mais amplo de drogas

antifúngicas, enquanto hospitais públicos têm a sua disposição basicamente o fluconazol e a anfotericina B deoxicolato.

- Hospitais privados têm uma freqüência maior de *Candida* não-albicans, possivelmente pela pressão seletiva provocada pelo uso mais agressivo dos antifúngicos.

- Novos estudos comparando hospitais públicos e privados são necessários para determinar a freqüência de reações adversas relacionadas ás drogas antifúngicas e sua toxicidade.

- A mortalidade hospitalar e mortalidade na UTI são maiores em hospitais públicos, sendo o hospital público fator independente de risco na análise multivariada.

- Serão necessários mais estudos envolvendo um número maior de hospitais públicos e privados para confirmar estes achados.

6 ANEXOS

6.1 Anexo I – Ficha de coleta de dados

6.2 Anexo 2 – dicionário de termos

I - IDENTIFICAÇÃO:

- INICIAIS DO PACIENTE

Utilize apenas três letras, se houver um número maior de nomes utilize o primeiro nome, o segundo e o último.

Desconsidere abreviações e nomes do tipo: Jr., filho, neto, etc.

- REGISTRO DO PACIENTE NO HOSPITAL DO ESTUDO

- Utilize o número do prontuário da instituição em que os dados estão sendo coletados.

- DATA DE INCLUSÃO NO ESTUDO

Utilize o formato dd/mm/aaaa da data da inclusão no estudo.

- DATA DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR

-Utilize o formato dd.mm.aaaa da data da internação do paciente no hospital

- DATA DE INTERNAÇÃO NA UTI

-Utilize o formato dd.mm.aaaa da data da internação do paciente na UTI.

- DATA DE NASCIMENTO

Utilize o formato dd.mm.aaaa da data do nascimento do paciente

- SEXO

Registre o sexo do paciente.

- ORIGEM ÉTNICA

-Registre a raça escrita no prontuário do paciente.

- PESO

-Utilize o peso em quilogramas.

- APACHE SCORE

-O APACHE SCORE deverá se basear nos dados vitais e resultados de exames colhidos nas 24 horas do dia da inclusão do paciente no estudo,registrados no prontuário do paciente. (utilize o anexo III – instrumentos de coleta de dados).

-No caso de pacientes sob sedação, utilize a valor da escala de Glasgow anterior ao inicio da sedação.

-Quando utilizada temperatura axilar, acrescente 0,5 ℃ ao valor medido.

Gradiente Alvéolo – arterial de O_2 :

$PAO_2 = FiO_2(760-47) – (PaCO_2/0,8)$

A –a gradiente = $PAO_2 – PaO_2$

- LOCAL ANTES DA ADMISSÃO NA UTI

Identifique a origem do paciente.

- SOFA SCORE

Utilize o anexo III para calcular o SOFA SCORE:

- Na admissão na UTI;
- No dia em que o antifúngico foi iniciado;
- Caso se aplique, no dia da troca do antifúngico;
- No momento da suspensão do antifúngico.

II – CARACTERIZAÇÃO DO MOMENTO DO INICIO DO ANTIFÚNGICO

-Este item tem como objetivo identificar os fatores de risco conhecidos na literatura, bem como dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais que levam a equipe médica a indicar um tratamento antifúngico sistêmico.

-Para um melhor entendimento e padronização das informações coletadas consideraremos as seguintes definições:

A) FATORES DE RISCO

Identifique se o paciente foi submetido a um procedimento cirúrgico de grande porte durante os 30 dias que antecedem a indicação do antifúngico. Cirurgia de grande porte é aquela que utiliza anestesia geral ou epidural.

Identifique se este procedimento estava relacionado a um foco de infecção, independentemente do agente causador da infecção, seja infecção fúngica ou não.

Identifique se o procedimento foi realizado eletivamente, em caráter de urgência ou emergência.

Define-se por "emergência" a constatação médica de condições de agravo à saúde que impliquem em risco iminente de vida ou sofrimento intenso, exigindo, portanto, tratamento médico imediato.

Define-se por "urgência" a ocorrência imprevista de agravo à saúde com ou sem risco potencial à vida, cujo portador necessita de assistência médica imediata.

-Neutropenia: neutrófilos <500/ mm3, em um período até 72h antes da indicação do antifúngico.

- Diabetes: Marque se o paciente tem história de diabetes que tenha necessitado de algum tratamento (insulina, medicações orais OU dieta) nos últimos três meses. Se o paciente tinha uma história de diabetes que melhorou (por exemplo, depois de perda de peso) há mais de três meses atrás, desconsidere.

- queimadura grave: adultos com queimaduras de segundo ou terceiro grau que ultrapassem 15% da superfície corpórea ou queimadura de face, mãos, pés e região genital.

-pancreatite: confirmada com tomografia de abdome ou lípase >1000UI/L nos últimos 7 dias da indicação do antifúngico.

-re-operação: nova abordagem cirúrgica seja por complicação técnica ou infecciosa nos últimos 30 dias.

- insuficiência renal: Insuficiência renal será definida como uma creatinina sérica >1.5 mg/dl em qualquer ocasião nos últimos três meses; insuficiência renal crônica é definida como uma creatinina persistentemente elevada durante pelo menos os três meses antes da indicação do antifúngico.

-Câncer: marque se o paciente tinha uma neoplasia ativa. Uma neoplasia “ativa” é definida como necessitando tratamento nos últimos três meses. Por exemplo, se um paciente tinha história de neoplasia no passado, mas foi dado como curado, deve-se desconsiderar. Se o paciente tinha uma história de neoplasia, e a mesma estava em “remissão”, e o paciente não estava recebendo nenhum tratamento, deve-se desconsiderar. Se o paciente tem um tumor benigno deve-se desconsiderar.

- Hepatopatia: Identifique pacientes com doença hepática ativa durante os três meses precedentes. Por exemplo, marque SIM para hepatite viral, hepatite por drogas ou outras hepatites (hepatite alcoólica, cirrose biliar primária, hepatite auto-imune, esteatose não-alcoólica, hepatite idiopática). Se um paciente tinha uma história de hepatite auto-limitada (por exemplo, hepatite A ou hepatite por drogas) que resolveu mais de três meses antes da candidemia incidente, marque NÃO. Para qualquer hepatite crônica (por exemplo, hepatite B, C, cirrose biliar primária, hepatite auto-imune) que estava presente durante os três meses precedentes, marque SIM (mesmo se o paciente não estava em tratamento). Marque SIM para cirrose de qualquer tipo. Marque SIM para doença biliar necessitando de tratamento cirúrgico (colecistite, colangite).

- AIDS: paciente com infecção documentada por HIV. Suspeitas de infecção por HIV, mas sem confirmação, não devem ser consideradas.

-transplante de órgãos sólidos e medula óssea: marque a modalidade do transplante em qualquer época da vida do paciente.

- imunossupressores: considere se o paciente recebeu mais que uma dose de imunossupressor nos 7 dias que antecederam a indicação do antifúngico (metotrexate, hidroxicloroquina, ciclofosfamida, tacrolimus, sirolimus, ciclosporina, micofenolato mofetil, etanercet (anti-TNF), infliximab).

- corticoesteroides: considere se o paciente recebeu mais que uma dose de corticoesteroides (dose maior ou igual à 20mg de predinisona ou equivalente) nos 7 dias que antecederam a indicação do antifúngico.

- quimioterapia: considere se o paciente recebeu alguma dose de quimioterápico nos 7 dias que antecederam a indicação do antifúngico.

Para os fatores de risco a seguir, além da identificação também deverá ser registradoo tempo de exposição. O tempo de exposição será calculado a partir da ***data de internação na UTI****.*

-antibióticoterapia: marque se o paciente recebeu algum antibiótico por pelo menos 24 horas durante os 14 dias antes da indicação do antifúngico. Especifique também o número de antibióticos utilizados. Por exemplo, se o paciente recebeu ampicilina por 3 dias, trocou para ceftazidima e amicacina por 7 dias, este paciente recebeu 3 antibióticos.

- nutrição parenteral: marque se o paciente estava recebendo nutrição parenteral nas últimas 72h da indicação do antifúngico.

-diálise: considere se o paciente estava em tratamento dialítico até 72 horas antes, mesmo se o paciente não estava em diálise no dia da indicação.

-cateteres e sondas: marque se o paciente estiver utilizando cateteres ou sondas há 72h da indicação do antifúngico. Verifique se os cateteres que estavam presentes no momento do diagnóstico foram retirados ou trocados de sítio de inserção por causa da infecção fúngica.

-ventilação mecânica: deve-se considerar até 24 horas antes da data da indicação do antifúngico. Isto significa que se o paciente estava em ventilação mecânica, mas suspendeu 48 horas antes da indicação, não devemos considerar que o paciente estava em ventilação mecânica. Ventilação mecânica se refere à ventilação invasiva através de um tubo orotraqueal, nasotraqueal ou traqueostomia. Desconsidere se o paciente estava com traqueostomia mas estava com suporte não invasivo (CPAP ou BiPAP) ou se o paciente estava com traqueostomia mas sem suporte ventilatório.

B) EVIDENCIAS CLINICAS PARA USO DE ANTIFUNGICO

-drogas vasoativas: marque se no contexto clínico do paciente forem iniciadas drogas vasoativas ou houver aumento das doses relacionado à piora clinica e infecciosa do paciente nas últimas 24 horas.

- hipotensão: definida como pressão arterial sistólica (PAS) < 90mmHg, pressão arterial média (PAM) < 60mmHg ou queda maior que 40mmHg na PAS basal.

- febre: marque se o paciente apresentar temperatura axilar maior ou igual a 37,8ºC, ou correspondente nas 72 horas que antecederam o inicio do antifúngico.

- piora da oxigenação: marque se o paciente apresentou disfunção respiratória com necessidade de suporte ventilatório ou piora na relação PO_2/Fio_2 caso já esteja em ventilação mecânica.

- oligúria: definido como volume urinário inferior à 500 ml/dia.

- leucocitose ou leucopenia: número de leucócitos no sangue periférico > 12.000/mm3, ou < 4.000/mm3, ou ainda presença de >10% de formas jovens (bastões).

- hiperlactatemia; marque se o paciente apresentar dosagem de ácido lático acima dos valores normais utilizados pela instituição.

- deiscência da ferida ou anastomose: marque se houver evidência clínica, diagnóstico por imagem ou diagnóstico cirúrgico.

- lesão de pele e mucosas: marque se houverem lesões de pele ou mucosas atribuídas pela equipe médica à infecção fúngica (ex. rash, eritema, lesões descamativas, lesões hipo ou hipercrômicas, placas esbranquiçadas em mucosas).

-fundo de olho: marque se houver evidência de endoftalmite fúngica, diagnosticada por exame realizado por um oftalmologista.

C) EVIDÊNCIAS MICROBIOLÓGICAS PARA USO DE ANTIFUNGICO

- Identifique se houve isolamento de um agente fúngico em algum material biológico, mesmo não estéril, e, se esse achado foi utilizado como critério para iniciar o tratamento antifúngico.

- Identifique o uso de profilaxia antifúngica.

- Marque se houve diagnóstico definitivo da infecção fúngica e especifique qual foi esse diagnóstico.

- Identifique o agente responsável pela infecção.

III – USO DO ANTIFÚNGICO

- Assinale o antifúngico utilizado e assinale na opção que compreende a faixa da dose utilizada. Registre a data do início e a data da ultima dose do antifúngico no formato dd.mm.aaaa.

- Se o paciente trocar ou usar mais que um antifúngico, faça também o registro destas drogas. Se o paciente utilizar mais que 3 drogas, anote as informações em ‘observações’ no final da ficha clínica.

- Troca do antifúngico – identifique o motivo da troca do antifúngico:

- Falha clínica: persistência ou piora dos sinais e sintomas contidos no item II-B.

- Falha microbiológica: persistência do agente nas culturas de controle; isolamento de novo agente na vigência de uso do antifúngico.

- Isolamento de um agente considerado resistente ao antifúngico: em casos onde já é conhecido o perfil de sensibilidade do agente antes mesmo do resultado da cultura. Por exemplo: um paciente em que foi iniciado tratamento empírico com fluconazol e é isolada uma *Candida glabrata.*

- Ajuste da dose: verifique se a dosagem do antifúngico está ajustada para as funções hepática e renal. Se o ajuste da dose for realizado após o início do tratamento, registre a data no formato dd.mm.aaaa.

- Suspensão do antifúngico: identifique o motivo da suspensão do antifúngico, bem como a data da primeira e ultima dose de antifúngico aplicado no paciente.

-Registre o SOFA SCORE no momento da suspensão (ver anexo III).

IV – EFEITOS ADVERSOS DOS ANTIFÚNGICOS

- Utilize os critérios abaixo para identificar efeitos colaterais dos antifúngicos. Se um efeito colateral for identificado, registre a data no formato dd.mm.aaaa e a presença de fatores concomitantes e drogas listadas na ficha clínica.

- Se o paciente estiver fazendo uso de anfotericina B, registre a dose acumulada até o momento do registro da nefrotoxidade.

- Reações infusionais: (tremores, rash, cutâneo, convulsão, náuseas vômitos, flebite, cefaléia, dor no local da infusão, arritmias, etc.) Marque quando estes ou outros sintomas forem atribuídos como reações à administração do antifúngico. Para identificar uma reação infusional utilize as informações contidas no prontuário do paciente. Será considerada reação infusional os sintomas identificados durante a infusão do medicamento e por um período de até 6 horas após o termino da infusão.

-Nefrotoxicidade: será estratificada em dois níveis; *significante* quando houver aumento maior que 50% do valor basal ou maior que 2mg/dl e *grave* quando ultrapassar o dobro do valor de base ou maior que 3mg/dl.

-Hepatotoxidade: será estratificada em dois níveis; *significante* quando houver aumento maior que 2,5 vezes do valor basal de TGO, TGP, GGT e fosfatase alcalina e 1,5 vezes do valor basal de bilirrubinas; *grave* quando o aumento ultrapassar 5 vezes do valor basal de TGO, TGP, GGT e fosfatase alcalina e 3 vezes do valor basal de bilirrubinas.

-Anemia: considere se a hemoglobina cair abaixo de 8mg/dl ,excluídas causas de sangramento agudo.

-Plaquetopenia: considere se o paciente tiver um valor inferior a 100.000 plaquetas, ausente antes do inicio do tratamento antifúngico.

- Distúrbio hidroeletrolítico: queda do nível sérico de magnésio abaixo de 1,6mg/dl e cálcio iônico abaixo de 1,15 mmol/l.

- Hipopotassemia : queda da dosagem sérica de potássio abaixo de 3,5mg/dl ou necessidade de reposição maior que 2meq/kg/dia atribuídos ao uso da droga.

V – DROGAS CONCOMITANTES

- Marque se o paciente durante o tratamento com o antifúngico fez uso concomitante, por pelo menos 24h, de alguma das drogas listadas. Registre o número de dias que o paciente foi exposto a essa associação de drogas.

VI – SUMÁRIO

- Registre o ‘status’ do paciente na alta da UTI e na alta hospitalar.

- Utilize o formato dd.mm.aaaa para registrar a data do dia do fim da participação do estudo, alta da UTI e do hospital.

OBSERVAÇÕES

- Utilize este espaço para registrar informações pertinentes à coleta de dados do paciente.

6.3 Anexo 3 - INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS

APACHE SCORE II - A- Variáveis Fisiológicas

Variação Anormal Alta						Variação Anormal Baixa					
Variáveis fisiológicas	4	3	2	1	0	1	2	3	4	Valor	Pontuação
Temperatura	≥ 41	39-40,9	-	38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	<29,9		
Pressão arterial média	≥160	130-159	110-129	-	70-109	-	50-69	-	< 49		
Frequência cardíaca	≥180	140-179	110-139	-	70-109	-	55-69	40-54	< 39		
Freqüência respiratória	≥50	35-49	-	25-34	12-24	10- 11	6-9	-	< 5		
Escala de Glasgow	15 - glasgow										
Oxigenação P(A-a)O2	≥500	350-499	200-349	-	<200 ou PaO_2 >70	PaO_2 61-70	-	PaO_2 55-60	PaO_2 <55		
PH arterial	≥7,7	7,6-7,69	-	7,5-7,59	7,33-7,49	-	7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15		
Sódio sérico	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149	-	120-129	111-119	< 110		
Potássio sérico	≥7	6-6,9	-	5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9	-	< 2,5		
Creatinina	≥3,5	2-3,4	1,5-1,9	-	0,6-1,4	-	< 0,6	-	-		
Hematócrito	≥60	50-59,9	50-59,9	46-49,9	30-45,9	-	20-29,9	-	<20		
Glóbulos brancos	≥40	20-39,9	15-19,9	15-19,9	3-14,9	-	1-2,9	-	< 1		
								TOTAL			

Fonte: KNAUS, W. A. *et al.* Apache II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, v. 13, n. 10, p. 818, 1985.

B - Idade

Faixa Etária (anos)	Escores atribuídos
< 44	0
45 a 54	2
55 a 64	3
65 a 74	5
>75	6

C – Severidade da Doença – Insuficiência Orgânica

Órgão ou Sistema com Insuficiência Orgânica		Cirurgia Eletiva	Cirurgia de Urgência ou Paciente não-cirúrgico
Fígado	Biópsia demonstrando cirrose e hipertensão porta documentada; passado de sangramentos gastrointestinais atribuídos a hipertensão porta; ou episódios prévios de insuficiência hepática/encefalopatia/coma.	2	5
Cardiovascular	Classe IV, segundo a Associação de Cardiologia de Nova Iorque (New York Heart Association).	2	5
Respiratório	Doença restritiva crônica, obstrutiva crônica ou vascular resultando em severa restrição física, ou seja, paciente incapaz para subir escadas ou desempenhar tarefas domésticas, ou hipóxia crônica documentada, hipercapnia, policitemia secundária, hipertensão pulmonar severa (> 40 mmHg) ou dependência respiratória.	2	5
Renal	Recebendo tratamento dialítico crônico	2	5
Imunocomprometido	Paciente recebendo terapia que suprime sua resistência à infecções, imunossupressores, quimioterapia, radiação, longa duração ou recente elevação de doses de esteróides,ou tem uma doença suficientemente avançada para suprimir sua resistência às infecções,leucemia,linfoma,AIDS	2	5

TOTAL APACHE SCORE II – (A+B+C) = _____+_____+_____= _____

SOFA SCORE							
Orgão/sistema	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**valor**	**pontos**
PO2/FiO2	>400	300 - 400	<300	200 c/ VM	100 c/ VM		
Plaquetas	>150	150 – 100	100 - 50	50 - 20	<20		
Bilirrubinas	<1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 5,9	6,0 – 11,9	>12,0		
Pressão Arterial	PAM>70	PAM < 70	Dopa <5	Dopa>5 Nor <0,1	Dopa >15 Nor >0,1		
GCS	15	13-14	10 - 12	6 - 9	<6		
Creatinina	<1,2	1,2 –1,9	2,0 – 3,4	3,5 – 4,9	>5,0		

TOTAL = _____

SOFA SCORE							
Orgão/sistema	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**valor**	**pontos**
PO2/FiO2	>400	300 - 400	<300	200 c/ VM	100 c/ VM		
Plaquetas	>150	150 – 100	100 - 50	50 - 20	<20		
Bilirrubinas	<1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 5,9	6,0 – 11,9	>12,0		
Pressão Arterial	PAM>70	PAM < 70	Dopa <5	Dopa>5 Nor <0,1	Dopa >15 Nor >0,1		
GCS	15	13-14	10 - 12	6 - 9	<6		
Creatinina	<1,2	1,2 –1,9	2,0 – 3,4	3,5 – 4,9	>5,0		

TOTAL = _____

SOFA SCORE							
Orgão/sistema	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**valor**	**pontos**
PO2/FiO2	>400	300 - 400	<300	200 c/ VM	100 c/ VM		
Plaquetas	>150	150 – 100	100 - 50	50 - 20	<20		
Bilirrubinas	<1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 5,9	6,0 – 11,9	>12,0		
Pressão Arterial	PAM>70	PAM < 70	Dopa <5	Dopa>5 Nor <0,1	Dopa >15 Nor >0,1		
GCS	15	13-14	10 - 12	6 - 9	<6		
Creatinina	<1,2	1,2 –1,9	2,0 – 3,4	3,5 – 4,9	>5,0		

TOTAL = _____

7 REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS

1 ( ) Pfaller MA, Diekema DJ. Role of sentinel surveillance of candidemia: trends in species distribution and antifungal susceptibility. J Clin Microbiol 2002; 40 (10): 3551-3557.

2 ( ) Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, Eggimann P, Ruef C, Garbino J et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. Clin Infect Dis 2004; 38 (3): 311-320.

3 ( ) Rangel-Frausto MS, Wiblin T, Blumberg HM, Saiman L, Patterson J, Rinaldi M et al. National epidemiology of mycoses survey (NEMIS): variations in rates of bloodstream infections due to Candida species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. Clin Infect Dis 1999; 29 (2): 253-258.

4 ( ) Beck-Sague 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): 1247-1251.

5 ( ) Morgan J. Global trends in candidemia: review of reports from 1995-2005. Curr Infect Dis Rep 2005; 7 (6): 429-439.

6 ( ) Gordon SM, Serkey JM, Keys TF, Ryan T, Fatica CA, Schmitt SK et al. Secular trends in nosocomial bloodstream infections in a 55-bed cardiothoracic intensive care unit. Ann Thorac Surg 1998; 65 (1): 95-100.

7 ( ) Voss A, Kluytmans JA, Koeleman JG, Spanjaard L, Vandenbroucke-Grauls CM, Verbrugh HA et al. Occurrence of yeast bloodstream infections

between 1987 and 1995 in five Dutch university hospitals. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996; 15 (12): 909-912.

8 ( ) Pfaller MA, Jones RN, Messer SA, Edmond MB, Wenzel RP. National surveillance of nosocomial blood stream infection due to Candida albicans: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE Program. Diagn Microbiol Infect Dis 1998; 31 (1): 327-332.

9 ( ) Karlowsky JA, Zhanel GG, Klym KA, Hoban DJ, Kabani AM. Candidemia in a Canadian tertiary care hospital from 1976 to 1996. Diagn Microbiol Infect Dis 1997; 29 (1): 5-9.

10 ( ) Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, Lyon GM, Arthington-Skaggs BA, Mirza SA et al. Incidence of bloodstream infections due to Candida species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. J Clin Microbiol 2004; 42 (4): 1519-1527.

11 ( ) 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.

12 ( ) Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on Candida species. Clin Infect Dis 1995; 20 (6): 1526-1530.

13 ( ) 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): 86S-89S.

14 ( ) Pittet D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections. Secular trends in rates, mortality, and contribution to total hospital deaths. Arch Intern Med 1995; 155 (11): 1177-1184.

15. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Nouer SA, Arthington-Skaggs B, da Matta DA et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. J Clin Microbiol 2006; 44 (8): 2816-2823.

16. Colombo AL, Guimaraes T. [Epidemiology of hematogenous infections due to Candida spp]. Rev Soc Bras Med Trop 2003; 36 (5): 599-607.

17. Rentz AM, Halpern MT, Bowden R. The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness. Clin Infect Dis 1998; 27 (4): 781-788.

18. 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): 2642-2645.

19. 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): 309-317.

20. Dimopoulos G, Karabinis A, Samonis G, Falagas ME. Candidemia in immunocompromised and immunocompetent critically ill patients: a prospective comparative study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26 (6): 377-384.

21. Nolla-Salas J, Sitges-Serra A, Leon-Gil C, Martinez-Gonzalez J, Leon-Regidor MA, Ibanez-Lucia P et al. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. Study Group of Fungal Infection in the ICU. Intensive Care Med 1997; 23 (1): 23-30.

22. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Vande BJ, Hu J, Messer S et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. Clin Infect Dis 2003; 37 9 (): 1172-1177.

23. Colombo AL AdCCCLCTBDCAeal. Health Economics may Impact the Epidemiology of Candidemia in Tertiary Care Hospitals. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy ICAAC Chicago, editor. 449. 17-9-0007.

Ref Type: Report

24. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. Crit Care Med 1999; 27 5 (): 887-892.

25. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care EPIC Study. EPIC International Advisory Committee. JAMA 1995; 274 8 (): 639-644.

26. Clark TA, Hajjeh RA. Recent trends in the epidemiology of invasive mycoses. Curr Opin Infect Dis 2002; 15 6 (): 569-574.

27. 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 (): 2349-2353.

28. Krcmery V, Barnes AJ. Non-albicans Candida spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. J Hosp Infect 2002; 50 4 (): 243-260.

29. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. Ann Surg 1994; 220 6 (): 751-758.

30) Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. Clin Infect Dis 2001; 33 2 (:) 177-186.

31) Colombo AL, Perfect J, DiNubile M, Bartizal K, Motyl M, Hicks P et al. Global distribution and outcomes for Candida species causing invasive candidiasis: results from an international randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin B for the treatment of invasive candidiasis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003; 22 8 (:) 470-474.

32) Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Kibbler CC, Faure O et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23 4 (:) 317-322.

33) Jones RN. Global epidemiology of antimicrobial resistance among community-acquired and nosocomial pathogens: a five-year summary from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). Semin Respir Crit Care Med 2003; 24 1 (:) 121-134.

34) Matthews RC. Comparative assessment of the detection of candidal antigens as a diagnostic tool. J Med Vet Mycol 1996; 34 1 (:) 1-10.

35) Reiss E, Morrison CJ. Nonculture methods for diagnosis of disseminated candidiasis. Clin Microbiol Rev 1993; 6 4 (:) 311-323.

36) Walsh TJ, Hathorn JW, Sobel JD, Merz WG, Sanchez V, Maret SM et al. Detection of circulating candida enolase by immunoassay in patients with cancer and invasive candidiasis. N Engl J Med 1991; 324 15 (:) 1026-1031.

37 (7) Cruciani M, Mengoli C, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Grossi P. Antifungal prophylaxis in liver transplant patients: a systematic review and meta-analysis. Liver Transpl 2006; 12 5 (8): 850-858.

38 (8) Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu MM, Chapuis G et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. Crit Care Med 1999; 27 6 (1): 1066-1072.

39 (9) Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, Diener-West M, Merz WG, Hammond J et al. Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. Ann Surg 2001; 233 4 (5): 542-548.

40 (0) Chang MR, Correia FP, Costa LC, Xavier PC, Palhares DB, Taira DL et al. Candida bloodstream infection: data from a teaching hospital in Mato Grosso do Sul, Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2008; 50 5 (2): 265-268.

41 (1) Franca JC, Ribeiro CE, Queiroz-Telles F. [Candidemia in a Brazilian tertiary care hospital: incidence, frequency of different species, risk factors and antifungal susceptibility]. Rev Soc Bras Med Trop 2008; 41 1 (2): 23-28.

42 (2) Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. Clin Infect Dis 2003; 37 5 (6): 634-643.

43 (3) Petri MG, Konig J, Moecke HP, Gramm HJ, Barkow H, Kujath P et al. Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy, Divisions of Mycology and Pneumonia Research. Intensive Care Med 1997; 23 3 (3): 317-325.

44. Botas CM, Kurlat I, Young SM, Sola A. Disseminated candidal infections and intravenous hydrocortisone in preterm infants. Pediatrics 1995; 95 (6): 883-887.

45. McKinnon PS, Goff DA, Kern JW, Devlin JW, Barletta JF, Sierawski SJ et al. Temporal assessment of Candida risk factors in the surgical intensive care unit. Arch Surg 2001; 136 (12): 1401-1408.

46. Garbino J, Lew DP, Romand JA, Hugonnet S, Auckenthaler R, Pittet D. Prevention of severe Candida infections in nonneutropenic, high-risk, critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients treated by selective digestive decontamination. Intensive Care Med 2002; 28 (12): 1708-1717.

47. Barberino MG, Silva N, Reboucas C, Barreiro K, Alcantara AP, Netto EM et al. Evaluation of blood stream infections by Candida in three tertiary hospitals in Salvador, Brazil: a case-control study. Braz J Infect Dis 2006; 10 (1): 36-40.

48. Aquino VR, Lunardi LW, Goldani LZ, Barth AL. Prevalence, susceptibility profile for fluconazole and risk factors for candidemia in a tertiary care hospital in southern Brazil. Braz J Infect Dis 2005; 9 (5): 411-418.

49. Hinrichsen SL, Falcao E, Vilella TA, Colombo AL, Nucci M, Moura L et al. [Candidemia in a tertiary hospital in northeastern Brazil]. Rev Soc Bras Med Trop 2008; 41 (4): 394-398.

Livros Grátis

(http://www.livrosgratis.com.br)

Milhares de Livros para Download:

Baixar livros de Administração
Baixar livros de Agronomia
Baixar livros de Arquitetura
Baixar livros de Artes
Baixar livros de Astronomia
Baixar livros de Biologia Geral
Baixar livros de Ciência da Computação
Baixar livros de Ciência da Informação
Baixar livros de Ciência Política
Baixar livros de Ciências da Saúde
Baixar livros de Comunicação
Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE
Baixar livros de Defesa civil
Baixar livros de Direito
Baixar livros de Direitos humanos
Baixar livros de Economia
Baixar livros de Economia Doméstica
Baixar livros de Educação
Baixar livros de Educação - Trânsito
Baixar livros de Educação Física
Baixar livros de Engenharia Aeroespacial
Baixar livros de Farmácia
Baixar livros de Filosofia
Baixar livros de Física
Baixar livros de Geociências
Baixar livros de Geografia
Baixar livros de História
Baixar livros de Línguas

Baixar livros de Literatura
Baixar livros de Literatura de Cordel
Baixar livros de Literatura Infantil
Baixar livros de Matemática
Baixar livros de Medicina
Baixar livros de Medicina Veterinária
Baixar livros de Meio Ambiente
Baixar livros de Meteorologia
Baixar Monografias e TCC
Baixar livros Multidisciplinar
Baixar livros de Música
Baixar livros de Psicologia
Baixar livros de Química
Baixar livros de Saúde Coletiva
Baixar livros de Serviço Social
Baixar livros de Sociologia
Baixar livros de Teologia
Baixar livros de Trabalho
Baixar livros de Turismo