

**JOÃO CESAR BEENKE FRANÇA**

**ESTUDO DAS CANDIDEMIAS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS NO  
PERÍODO DE JANEIRO DE 2001 A DEZEMBRO DE 2004**

**Dissertação apresentada como requisito  
parcial à obtenção do grau de Mestre,  
Curso de Pós-Graduação em Medicina  
Interna, Setor de Ciências da Saúde,  
Universidade Federal do Paraná.**

**Orientador:  
Prof. Dr. Flávio de Queiroz Telles Filho  
Co-orientadora:  
Msc. Cléa Elisa Lopes Ribeiro**

**CURITIBA**

**2006**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	iv
<b>RESUMO</b> .....	v
<b>ABSTRACT</b> .....	vi
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	1
1.1 OBJETIVOS .....	3
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	4
2.1 INCIDÊNCIA.....	4
2.2 ESPÉCIES DE CANDIDA .....	6
2.3 FISIOPATOLOGIA .....	10
2.4 CLÍNICA .....	11
2.5 FATORES DE VIRULÊNCIA.....	12
2.6 FATORES DE RISCO .....	12
2.6.1 Colonização.....	12
2.6.2 Antibióticos .....	13
2.6.3 Neutropenia .....	13
2.6.4 Acesso Vascular.....	14
2.6.5 Nutrição Parenteral Total.....	14
2.6.6 Outros Fatores.....	14
2.7 DIAGNÓSTICO .....	15
2.8 TRATAMENTO.....	17
2.9 RESISTÊNCIA .....	17
2.9.1 Mecanismos de Resistência.....	17
2.10 MORTALIDADE .....	22
2.11 FATORES QUE INFLUENCIAM O PROGNÓSTICO .....	23
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	26
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	26
3.2 POPULAÇÃO E PERÍODO DE ESTUDO .....	26
3.3 A INSTITUIÇÃO .....	26
3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	27

3.5	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	27
3.6	DADOS COLETADOS .....	27
3.7	DEFINIÇÕES .....	28
3.8	PROCEDIMENTOS MICROBIOLÓGICOS .....	29
3.9	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	30
3.10	PROJETO DE PESQUISA .....	30
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>31</b>
4.1	INCIDÊNCIAS DAS CANDIDEMIAS E DADOS DEMOGRÁFICOS .....	31
4.2	DISTRIBUIÇÃO DAS CANDIDEMIAS SEGUNDO AS ESPÉCIES .....	32
4.3	FATORES DE RISCO PARA CANDIDEMIA.....	35
4.4	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE CANDIDEMIAS DE ACORDO COM AS PATOLOGIAS DE BASE.....	36
4.5	SUSCETIBILIDADE AOS ANTIFÚNGICOS.....	38
4.6	DESCRIÇÃO DOS PACIENTES QUE APRESENTARAM CANDIDEMIA COM SUSCETIBILIDADE DIMINUIDA AOS ANTIFÚNGICOS .....	38
4.7	EVOLUÇÃO .....	40
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>42</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>50</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>51</b>
	<b>APÊNDICE 1 - FICHA CLÍNICA DOS PACIENTES COM CANDIDEMIA</b> .....	<b>57</b>
	<b>ANEXO 1 - SUSCEPTIBILIDADE DOS ISOLADOS DE CANDIDA AOS ANTIFÚNGICOS ...</b>	<b>61</b>

## LISTA DE TABELAS

1	RESULTADO DAS HEMOCULTURAS POSITIVAS REALIZADAS NO HC UFPR - 2001-2004.....	31
2	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE CANDIDEMIA POR FAIXA ETÁRIA NO HC UFPR - 2001-2004.....	32
3	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE CANDIDEMIAS SEGUNDO LOCAL DE INTERNAÇÃO NO HC UFPR - 2001-2004 .....	32
4	DISTRIBUIÇÃO DAS ESPÉCIES DE CANDIDA SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA NO HC UFPR - 2001-2004.....	33
5	DISTRIBUIÇÃO DAS ESPÉCIES DE CANDIDA SEGUNDO O GÊNERO NO HC UFPR - 2001-2004 .....	34
6	DISTRIBUIÇÃO DAS ESPÉCIES DE CANDIDA SEGUNDO O LOCAL DE INTERNAÇÃO NO HC UFPR - 2001-2004.....	34
7	DISTRIBUIÇÃO DAS ESPÉCIES DE CANDIDA SEGUNDO GRUPO ETÁRIO NO HC UFPR - 2001-2004.....	34
8	DISTRIBUIÇÃO DAS ESPÉCIES DE CANDIDAS SEGUNDO AS PATOLOGIAS DE BASE NO HC UFPR - 2001-2004 .....	35
9	PRESENÇA DE FATORES DE RISCO NOS 100 PACIENTES COM CANDIDEMIA NO HC UFPR - 2001-2004 .....	36
10	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE CANDIDEMIA SEGUNDO AS PATOLOGIAS DE BASE NO HC UFPR - 2001-2004 .....	37
11	SUSCEPTIBILIDADE DAS CANDIDAS ISOLADAS AOS ANTIFÚNGICOS NO HC UFPR - 2001-2004.....	38
12	PERFIL DAS CANDIDAS COM SUSCEPTIBILIDADE REDUZIDA NO HC UFPR - 2001-2004.....	40
13	EVOLUÇÃO DOS 100 PACIENTES COM CANDIDEMIA NO HC UFPR - 2001-2004 .....	41

## RESUMO

A sepse é a principal causa de óbito em pacientes internados e gravemente doentes. Houve um aumento de 164.000 para 660.000 casos anuais nos EUA, sendo que a taxa decorrente de fungo cresceu 207% no período de 1979 a 2000. Dentre as infecções fúngicas hospitalares, 78,3% correspondem ao gênero *Candida*, sendo *Candida albicans* a mais prevalente. No entanto, vem aumentando as infecções por espécies não *albicans*. A apresentação clínica é inespecífica, sendo a febre o dado clínico mais comum, e o diagnóstico é um desafio, pois somente 50% das hemoculturas são positivas. A mortalidade é alta, estimada entre 40% e 60%, com mortalidade atribuível de 38%. Considerando-se a relevância do assunto, foram estudados pacientes com pelo menos uma hemocultura positiva para *Candida* spp, e sinais e sintomas de infecção nos pacientes internados no Hospital de Clínicas no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2004, quanto a dados demográficos, espécies, fatores de risco, patologias de base, suscetibilidade aos antifúngicos e evolução. Analisaram-se 100 casos de candidemia, e a incidência foi de 1,27 episódio por 1000 internações, sendo o oitavo agente mais freqüente nas hemoculturas. Dentre os internados 60% eram adultos, dos quais 66,6% apresentavam idade maior que 50 anos; 40% eram crianças, sendo 52,5% destas com idade inferior a um ano; 59% estavam em enfermarias; e 41% na unidade de terapia intensiva. A espécie mais prevalente foi *Candida albicans* (59%), e entre as não *albicans* as mais freqüentes foram *Candida tropicalis* (15%), *Candida parapsilosis* (9%), *Candida glabrata* (7%), *Candida* spp (3%), *Candida krusei* (2%), *Candida guilliermondii* (2%), *Candida pelliculosa* (2%) e *Candida lusitanae* (1%). O uso de antibióticos (97%), cateter venoso central (77%), bloqueador H<sub>2</sub> (57%), nutrição parenteral total (49%), internação na UTI (41%), corticosteróide (39%) e cirurgia do aparelho digestivo (35%) foram os fatores de risco predominantes. A patologia cirúrgica correspondeu a 43%; a neoplasia, a 25%; e as doenças pulmonares, a 19%. Dos 51 isolados testados quanto à suscetibilidade aos antifúngicos (fluconazol, itraconazol, flucytosina, anfotericina B, voriconazol) três de *Candida glabrata* apresentaram suscetibilidade dose-dependente ao fluconazol e resistência ao itraconazol. Um isolado de *Candida krusei* apresentou suscetibilidade dose-dependente ao fluconazol, e um isolado de *Candida pelliculosa* apresentou suscetibilidade dose dependente ao itraconazol. Sessenta e oito pacientes receberam tratamento antifúngico, e a mortalidade foi de 56%.

## ABSTRACT

Sepsis is the main cause of death in severely ill inpatients. Between 1979 and 2000 the number of cases increased from 164,000 to 660,000 cases per year. Among the nosocomial fungal infections, 78.3% are caused by *Candida* spp, being *C. albicans* the most prevalent, nevertheless sepsis caused by non-*albicans* species are also increasing. The clinical presentation of sepsis is non specific and fever is the most common clinical feature and proven diagnosis is a challenge because blood culture is positive in only 50% of the cases. The crude mortality is between 40 and 60% and the attributable mortality, 38%. Due to this scenario, from January of 2001 to December of 2004, the inpatients from Hospital de Clinicas, Federal University of Paraná who presented at least one *Candida* spp positive blood culture and clinical picture of blood infection were included in this study. Hospital charts were studied in order to analyze demographic data, risk factors, underline diseases and microbiologic identification, including in vitro sensibility to antifungal drugs. One hundred candidemia cases were studied. The incidence was 1.27 episodes per 1,000 hospitalizations and *Candida* was the eight most isolated agent from blood strain infections. Sixty per cent of the cases occurred in adults (66% >50 years old) and 40%, in children (52% <01 year old). Fifty nine percent were from the infirmaries and 41%, from the intensive care unit. *Candida albicans* was the most prevalent species (59%) and the other species were *Candida tropicalis* (15%) and *Candida parapsilosis* (09%), *Candida glabrata* (07%), *Candida* spp (03%), *Candida krusei* (02%) *Candida guilliermondii* (02%), *Candida pelliculosa* (02%), *Candida lusitanae* (01%). The most prevalent risk factors were antibacterians (97%), central venous catheter (77%), H2 blockers (57), total parenteral nutrition (49%), ICU staying (41%), corticoid administration (39%) and digestive surgery (35%). In respect to the underline diseases, surgery was the most prevalent (43%), followed by neoplasias (25%) and pulmonary diseases (19%). From the 51 tested isolates, 03 *Candida glabrata* presented fluconazole dose dependent susceptibility (DDS) and were itraconazole resistant. One *Candida krusei* strain was fluconazole DDS and 01 *Candida pelliculosa* isolate was considered DDS to itraconazole. From the studied population, 68% received systemic antifungal therapy and the overall mortality was 56%.

## 1 INTRODUÇÃO

Sepse é a principal causa de óbito em pacientes gravemente enfermos, desenvolvendo-se em 750.000 pacientes anualmente, sendo que destes 210.000 evoluem para óbito nos Estados Unidos da América (HOTCHKISS e KARL, 2003). Martin et al. (2003) conduziram um estudo de epidemiologia da sepse nos Estados Unidos da América durante 22 anos (1979-2000), onde detectaram 10.319.418 casos em 750 milhões de hospitalizações. Houve um crescimento anual de 8,7% na sua incidência de 164.000 casos (82,7 por 100.000 pessoas) para 660.000 casos (240,4 por 100.000 pessoas). A incidência de fungos aumentou 207%, com as bactérias gram-positivas tornando-se predominante, a partir de 1987.

Entre os agentes de infecção da corrente sangüínea estão os fungos, cuja incidência elevou-se nas ultimas décadas, em decorrência do avanço tecnológico da medicina, o que propiciou a pacientes gravemente doentes uma sobrevida maior, porém os expôs mais às infecções fúngicas pelo uso de cateter venoso central, de nutrição parenteral total, de quimioterapia mais agressiva para neoplasias (provocando mucosite e neutropenia); pelo maior número de transplantes de medula óssea; e pelo uso de antibióticos de largo espectro (WINGARD, 1995; VIUDES et al., 2002).

Das infecções fúngicas hospitalares, o gênero *Candida* corresponde a 78,3% dos casos (BECKE-SAGUÉ e JARVIS, 1993), sendo a quarta causa de infecção da corrente sangüínea nos EUA (PITTET et al., 1997; EDMOND et al., 1999).

*Candida albicans* é o agente mais freqüentemente isolado próximo a 50% dos casos, entretanto vários autores vêm documentando um aumento de espécies não *albicans* nas últimas décadas, o que é preocupante, pois algumas espécies têm sensibilidade diminuída aos triazólicos, como *Candida glabrata*, ou mesmo resistência a eles como *Candida krusei*, ou ainda resistência à anfotericina B, como *Candida lusitanae* (COLOMBO e GUIMARÃES, 2003).

A apresentação clínica é inespecífica, sendo a febre o dado clínico mais comum (NUCCI et al., 1998; VISCOLI et al., 1999; VIUDES et al., 2002; ALONSO-



VALLE et al., 2003), o que torna o diagnóstico da candidíase um desafio, pois as hemoculturas são positivas no máximo em 50% dos casos (ABI-SAID et al., 1997; LUZZATI et al., 2000; BLOT et al., 2002; ALONSO-VALLE et al., 2003). Em geral o diagnóstico é feito tardiamente no curso de uma infecção prolongada ou durante a necrópsia (EGGIMANN, GARBINO e PITTET, 2003).

A mortalidade entre os pacientes com candidemia é relatada entre 40% e 60% (ANAISSIE et al., 1998; NUCCI et al., 1998; VISCOLI et al., 1999; LUZZATI et al., 2000; BLUMBERG et al., 2001; VIUDES et al., 2002; BLOT et al., 2002; CLARK e HAJJEH, 2002; HADLEY et al., 2002; NUCCI e COLOMBO, 2002; COLOMBO e GUIMARÃES, 2003; ALONSO-VALLE et al., 2003; PAPPAS et al., 2003). Esse alto percentual de mortalidade se deve particularmente ao diagnóstico tardio e à gravidade das comorbidades, sendo a mortalidade atribuível à candidemia de 38% (ABI-SAID et al., 1997; LUNEL, MEIS e VOSS, 1999; EGGIMANN, GARBINO e PITTET, 2003a).

Este estudo tem por objetivo estudar a epidemiologia das candidemias no Hospital de Clínicas no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2004 e visa detectar sua incidência, as espécies de *Candida*, os fatores de risco, e suscetibilidade aos antifúngicos.

O Hospital de Clínicas foi um dos centros de referência em um estudo epidemiológico multicêntrico de candidemia e resistência às drogas antifúngicas, denominado Candidemia Brasil, do qual participaram 11 hospitais brasileiros, e contou com a participação do Center for Disease Control-Atlanta/Estados Unidos da América, para o desenvolvimento de uma rede de pesquisa nacional em candidíase hematogênica. Pacientes com candidemia foram incluídos nesse projeto, assim como no presente estudo.

## 1.1 OBJETIVOS

- Detectar a incidência das candidemias no Hospital de Clínicas.
- Identificar as espécies responsáveis pelas candidemias.
- Identificar os fatores de risco para as candidemias no Hospital de Clínicas.
- Identificar a suscetibilidade das diferentes espécies de *Candida* aos antifúngicos itraconazol, fluconazol, flucytosina, anfotericina B e voriconazol.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 INCIDÊNCIA

Nos hospitais terciários, o gênero *Candida* corresponde a 78,3% das infecções fúngicas documentadas (BECK-SAGUÉ e JARVIS, 1993).

Nas últimas décadas, houve um aumento na incidência das infecções fúngicas, pois, os pacientes graves passaram a sobreviver mais devido a vários procedimentos médicos, os quais por sua vez, elevaram o risco das infecções fúngicas como o uso do cateter venoso central; a nutrição parenteral total; a quimioterapia mais agressiva provocando mais neutropenia e lesão de mucosas; os transplantes de medula óssea (neutropenia mais grave e prolongada) e de órgãos sólidos; maior uso de antibióticos de largo espectro (WINGARD, 1995; VIUDES et al., 2002).

A candidíase invasiva (candidemia e candidíase disseminada) é considerada a sexta causa de infecção nosocomial (JARVIS, 1995; PFALLER, 1996) correspondendo a 17% das infecções hospitalares segundo o EPIC, 1992 (*European Study On The Prevalence of Nosocomial Infections in Critically Ill Patients*). A candidemia representa de 10% a 20% de todas as candidíases invasivas e é considerada, portanto, o topo do *iceberg* das infecções por *Candida* spp. Dados do *National Nosocomial Infection Surveillance System* (NNIS) mostram que, entre 1990 e 1999, a *Candida* spp foi responsável por 5% a 10% de todas as infecções da corrente sangüínea. Pittet et al. (1997) conduziram um estudo, que reuniu dados de 1745 infecções da corrente sangüínea no período de 1986 a 1991, nos quais constataram 512 (25%) *Staphylococcus* coagulase negativo; 303 (15%) *Staphylococcus aureus*; 163 (7,9%) *Escherichia coli*; 134 (6,5%) *Candida* spp; 127 (6,2%) *Klebsiella pneumoniae*; 113 (5,5%) *Streptococcus* spp; 104 (5,1%) *Pseudomonas aeruginosa*; 100 (4,9%) *Enterococcus* spp; 98 (4,8%) *Enterobacter* spp; e 45 (2,2%) *Serratia marcescens*. Ainda nos Estados Unidos da América, Edmond et al. (1999) conduziram um estudo avaliando infecções da corrente sangüínea em 49 hospitais, e dos 10.617 episódios

3.908 (31,9%) eram devido a *Staphylococcus* coagulase negativo; 1.928 (15,7%) ao *Staphylococcus aureus*; 1.354 (11,1%) a *Enterococcus* spp; 934 (7,6%) a *Candida* spp; 700 (5,7%) a *Escherichia coli*; 662 (5,4%) a *Klebsiella* spp; 557 (4,5%) ao *Enterobacter* spp; 542 (4,4%) a *Pseudomonas* spp; 177 (1,4%) a *Serratia* spp, 173 (1,4%) a *Streptococcus viridans*. É, portanto, segundo esses trabalhos, a quarta causa de infecção da corrente sangüínea, frequência esta também citada em outras publicações (JARVIS, 1995; PFALLER, 1996; ABI-SAID et al., 1997; PFALLER et al., 1998b; LUNEL, MEIS e VOSS, 1999). Entre 1980 e 1990, a incidência de infecções fúngicas severa, reportada por 115 hospitais (NNIS), aumentou de 2,0 para 3,8 episódios por 1.000 altas. Pittet et al. (1997) em um estudo americano com 1.745 episódios, detectaram uma incidência de 1,44 por 1.000 altas. Abi-Said et al. (1997) em um estudo americano com pacientes com câncer encontrou uma incidência de 6 por 1.000 internações. Kao et al.(1999) em estudo americano com 837 episódios, a incidência foi de 0,008 por 1.000 internações. Luzzati et al. (2000) em estudo europeu com 189 episódios, 1,14 por 10.000 internações. Trick et al. (2002) em estudo americano com 2.759 episódios, 4,8 por 10.000 internações. Viudes et al., (2002) em um estudo europeu com 145 episódios, encontraram incidência de 7,6 por 10.000 internações. Macphail et al. (2002), em 202 episódios em três hospitais terciários no Canadá constataram em 5 anos uma incidência de 4,5 por 10.000 admissões. Alonso-Valle et al. (2003) em 143 episódios em um hospital terciário da Espanha entre 1995-1999 encontraram uma incidência de 8,1 por 10.000 admissões. Colombo et al. (2006), em 712 episódios encontrou uma incidência de 2,49 por 1000 internações. Esses dados confirmam que a infecção por *Candida* spp não pode ser considerada uma infecção rara, restrita a neutropênicos ou imunodeprimidos. Agora são considerados sob risco os pacientes com grave doença de base, críticos e severamente invadidos (EGGIMANN, GARBINO e PITTET, 2003a).

## 2.2 ESPÉCIES DE CANDIDA

Cerca de 200 espécies de *Candida* foram descritas, e aproximadamente 10% destas causam infecção (EGGIMANN, GARBINO e PITTET, 2003a). As principais espécies de interesse clínico são: *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida guilliermondii* e *Candida lusitanae*. Entretanto, espécies emergentes têm sido descritas, como *Candida dubliniensis*, *Candida kefyr*, *Candida rugosa*, *Candida famata*, *Candida utilis*, *Candida lipolytica*, *Candida norvegensis* e *Candida inconspícua* (COLOMBO e GUIMARÃES, 2003).

*Candida albicans* é a espécie mais freqüentemente isolada, sendo sensível a todas as drogas antifúngicas de uso sistêmico. Mas casos de resistência aos triazólicos são detectados em pacientes que fazem uso prolongado desses medicamento. A resistência à anfotericina B é anedótica. *Candida dubliniensis* apresenta semelhança morfológica e bioquímica com *Candida albicans*, porém é menos patogênica e tem maior facilidade de desenvolver resistência aos antifúngicos triazólicos. *Candida tropicalis* tem sido relacionada à neutropenia e às neoplasias hematológicas, mostrando na grande maioria sensibilidade aos triazólicos e anfotericina B. *Candida glabrata* é relacionada a tumores sólidos, a pacientes mais idosos, e como característica importante é menos sensível ao fluconazol e apresenta concentração inibitória mínima maior para anfotericina B. *Candida krusei* está relacionada à neoplasias hematológicas, transplante de medula óssea, neutropenia e uso prévio de fluconazol, uma vez que essa espécie é resistente a este antifúngico. *Candida parapsilosis* tem a capacidade de proliferar-se em soluções contendo glicose, produzir biofilme e colonizar a pele, sendo grande sua ocorrência entre crianças recém-nacidas, prematuras, internadas em unidades de terapia intensiva. *Candida lusitanae* é pouco freqüente, incide em pacientes com câncer e apresenta resistência natural ou desenvolve-se rapidamente à anfotericina B, mas é sensível aos antifúngicos triazólicos. *Candida guilliermondii* é relacionada a pacientes com câncer, e há relatos de

resistência *in vitro* à anfotericina B (WINGARD, 1995; PFALLER, 1996; COLOMBO e GUIMARÃES, 2003).

A profilaxia com triazólicos, foi bastante utilizada a partir dos anos oitenta em pacientes neutropênicos e de transplante de medula óssea. Uma metanálise envolvendo 7.000 pacientes mostrou que a profilaxia com triazólicos reduziu a necessidade de antifúngicos por via parenteral, infecções superficial e invasiva, assim como a mortalidade relacionada a infecção fúngica (EGGIMANN, GARBINO e PITTET, 2003a). Paralelamente, houve um aumento de *Candida* não *albicans* acima de 50% em muitos centros, principalmente da *Candida krusei* e da *Candida glabrata* (EGGIMANN, GARBINO e PITTET, 2003a). Comparando os benefícios da profilaxia, esse desvio parece ser de limitada importância. No M.D.Anderson Cancer Center, de 491 candidemias analisadas por Abi-Said et al. (1997) verificou-se que a profilaxia com fluconazol proporcionou alta proteção contra *Candida tropicalis* e *Candida albicans* e promoveu elevação da ocorrência de *Candida glabrata* e de *Candida krusei*. É importante notar que a redução de casos de candidemia por *Candida albicans* e *Candida tropicalis* foi muito superior ao aumento da incidência de *Candida krusei* e *Candida glabrata*. Tendência semelhante foi verificada no Fred Hutchinson Cancer Center (Seattle, USA) após a introdução da profilaxia com fluconazol. Nesse centro, em 355 autópsias em pacientes que faleceram após transplante de medula óssea entre 1990 e 1994, a incidência de candidíase disseminada diminuiu de 27% para 8% com profilaxia, e não houve aumento significativo de espécies não *albicans*. Ainda no estudo, a proporção de candidíase hepatoesplênica foi significativamente menor em pacientes com profilaxia (3%) comparados com os sem profilaxia (16%) (EGGIMANN, GARBINO e PITTET, 2003a).

*Candida albicans* permanece como espécie dominante, próximo a 50%, entretanto as infecções por outras espécies estão aumentando.

No Brasil, estudo conduzido por Colombo (2000) em seis hospitais terciários nas cidades do Rio de Janeiro e São Paulo detectou 37% de *Candida albicans* e 63% de não *albicans*, sendo 25% de *Candida parapsilosis*, 24% de *Candida tropicalis*,

5% de *Candida rugosa*, 4% de *Candida glabrata*, 2% de *Candida guilhermondii* e 1% de *Candida krusei*.

Abi-Said et al.(1997) em 491 episódios no *M.D.Anderson Cancer Center* (Houston) identificaram 42% de *Candida albicans* e 58% de não *albicans*, com 18% de *Candida tropicalis*, 17% de *Candida parapsilosis*, 11% de *Candida glabrata*, 4% de *Candida krusei*, 2% de *Candida lusitaniae* e 1% de *Candida guilhermondii*, sendo que nos pacientes com profilaxia com fluconazol o número de episódios de *Candida albicans* reduziu de 45% para 12%, e a *Candida glabrata* aumentou de 9% para 29%; e a *Candida Kruse*, de 1% para 33%.

Pfaller et al. (1998a) identificaram em 50 instituições nos EUA 52% de *Candida albicans*, 48% de não *albicans*, com 20% de *Candida glabrata*,11% de *Candida tropicalis*, 8% de *Candida parapsilosis* e 5% de *Candida krusei*.

Pfaller et al. (1999), no *European Sentry Program*, identificaram 53% de *Candida albicans* e 47% de não *albicans*, com 21% de *Candida parapsilosis*, 12% de *Candida glabrata*, 6% de *Candida tropicalis*, 2% de *Candida famata* e 1% de *Candida krusei*.

Viudes et al. (2002) conduziram um estudo que em 148 episódios de candidemia, detectaram 45,9% de *Candida albicans* e 54,1% de não *albicans*, sendo 33,1% de *Candida parapsilosis* (45% associadas a cateter venoso central), 6,7% de *Candida krusei*, 6,1% de *Candida tropicalis*, 4,7% de *Candida glabrata*, 0,7% de *Candida guilliermondii*, *Candida lusitaniae*, *Candida famata*, *Candida lipolytica* e *Candida inconspicua*. Dos oito pacientes que receberam antifúngico previamente, todos apresentaram *Candida* não *albicans* (seis com *Candida krusei*, um com *Candida glabrata*, e um com *Candida parapsilosis*).

Alonso-Valle et al. (2003), em um estudo feito na Espanha com 143 episódios de candidemia, constataram 44,1% de *Candida albicans* e 55,9% de não *albicans*, com 22,4% de *Candida parapsilosis*, 14% de *Candida glabrata*, 5,6% de *Candida tropicalis* e 8,4% de *Candida spp*.

Nguyen et al. (1996) em um estudo prospectivo conduzido em quatro hospitais universitários com 441 episódios, detectaram 51,7% de *Candida albicans* e 48,3% de não *albicans* sendo 15% de *Candida tropicalis*, 11,1% de *Candida parapsilosis*, 6,3% de *Candida glabrata*, 4,3% de *Candida krusei* e 1,1% de *Candida lusitanae*. Dos 441 episódios avaliados em 427 pacientes, 55 estavam usando antifúngico previamente (34 deles recebendo fluconazol e 21 recebendo anfotericina B). Entre os que receberam fluconazol previamente, 76% dos isolados eram de *Candida* não *albicans*, 26% *Candida parapsilosis* e 21% *Candida krusei*. Entre os que receberam anfotericina B, 68% dos isolados eram de *Candida* não *albicans* principalmente *Candida glabrata*. Portanto, entre os pacientes que receberam antifúngico previamente, a maioria dos isolados eram de *Candida* não *albicans*. O mais importante achado do estudo foi que a concentração inibitória mínima (MIC) maior que 8µg/ml entre os que estavam recebendo fluconazol previamente foi observado não somente para casos de *Candida glabrata* e *Candida krusei* mas também para *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida lusitanae*, *Candida parapsilosis*. Ainda observou-se que a suscetibilidade da *Candida glabrata* à anfotericina B foi menor na dependência do uso prévio e sua duração.

Viscoli et al. (1999), em um estudo europeu com 249 episódios de candidemia em pacientes com câncer, constataram 49% de *Candida albicans* e 51% de não *albicans*, sendo 11% de *Candida tropicalis*, 11% de *Candida parapsilosis*, 10% de *Candida glabrata*, 9% de *Candida krusei* e 10% de outras espécies. Nos pacientes com tumores sólidos, 70% dos isolados foram de *Candida albicans*, e nos pacientes com neoplasias hematológicas 36% foram de *Candida albicans*. Nesse estudo, os fatores relacionados a espécies não *albicans* foram as neoplasias hematológicas, a neutropenia e o uso prévio de antifúngicos.

Trick et al. (2002) identificaram 59% de *Candida albicans* e 41% de não *albicans*, com 12% de *Candida glabrata*, 11% de *Candida parapsilosis*, 10% de *Candida tropicalis* e 1,2% de *Candida krusei*.



Blumberg et al. (2001) detectaram 47,6% de *C. albicans* e 52,4% de não *albicans*, com 23,8% de *Candida glabrata* e 19% de *Candida tropicalis*.

Pappas et al. (2003) encontraram 45% de *Candida albicans* e 55% de não *albicans*, sendo 21% de *Candida glabrata*, 12% de *Candida parapsilosis*, 12% de *Candida tropicalis*, 2% de *Candida krusei* e menos de 1% *Candidas guilhermondii* e *lusitaniae*.

O estudo *European Sentry* (PFALLER et al., 1999) observou que *Candida parapsilosis*, e não *Candida glabrata*, foi a espécie não *albicans* mais comum na Europa. Essa tendência foi também constatada no Canadá e na América Latina enquanto que nos Estados Unidos da América do Norte, a espécie não *albicans* mais comum foi *Candida glabrata* (LUNEL, MEIS e VOSS, 1999).

Com relação à população pediátrica, principalmente da UTI neonatal, constatou-se a predominância de *Candida albicans* e *Candida parapsilosis* e raramente a presença de *Candida glabrata* (PFALLER et al., 1998b).

### 2.3 FISIOPATOLOGIA

A maioria dos casos de candidemia ocorre por via endógena, por meio da translocação do patógeno do trato gastrointestinal, onde há rica colonização por *Candida* spp em até 70% da população. A maior parte das candidemias é precedida pela colonização pela mesma espécie de levedura, como mostram métodos de genotipagem. Eventos que causem um desequilíbrio da microbiota ou lesão da mucosa intestinal facilitam a translocação. Entre os fatores que aumentam a colonização, destaca-se o uso de antibióticos, íleo e a oclusão intestinal. Já a alteração da mucosa (atrofia ou lesão) pode ocorrer por jejum prolongado, nutrição parenteral total, hipotensão, quimioterapia e cirurgia (COLE, HALAWA e ANAISSIE, 1996; PFALLER et al., 1998a; LUNEL, MEIS e VOSS, 1999; NUCCI e ANAISSIE, 2001; COLOMBO e GUIMARÃES, 2003).

A transmissão exógena (PFALLER, 1996; PFALLER et al., 1998b; COLOMBO e GUIMARÃES, 2003) se dá, principalmente, por meio das mãos dos profissionais

que cuidam do paciente, mas também pelas soluções infundidas, cateteres vasculares em posição central, implante de próteses, podendo até coexistir os dois mecanismos. Estudos mostram que 34% dos adultos e 30% das crianças foram colonizados durante a permanência na UTI e que 33% da equipe da UTI de adultos e 29% da pediátrica tinham as mãos colonizadas (EGGIMANN, GARBINO e PITTET; 2003a).

## 2.4 CLÍNICA

A febre é a forma mais comum de apresentação clínica das candidemias (NUCCI et al., 1998; VISCOLI et al., 1999; VIUDES et al., 2002; ALONSO-VALLE et al., 2003;). Viscoli et al. (1999) conduziram um estudo em 249 episódios de candidemia, nos quais a febre estava presente em 99% dos casos; o choque; em 10% e o envolvimento de órgãos, também em 10%.

A infecção da corrente sanguínea é a apresentação clínica mais frequentemente diagnosticada (CLARK e HAJJEH, 2002). Em muitos trabalhos prospectivos tem-se usado a classificação de candidíase invasiva que compreende a candidemia e a candidíase disseminada.

A candidemia, que corresponde ao isolamento da *Candida* spp na corrente sanguínea, juntamente com sinais de infecção, é considerada como infecção provada. Quando não há sinais clínicos, mas o paciente é neutropênico, apresenta rejeição ao órgão transplantado, doença do enxerto contra o hospedeiro ou está recebendo corticosteróides, é considerada como infecção provável.

A candidíase disseminada aguda é definida como infecção de múltiplos órgãos não contíguos, por disseminação hematogênica. O diagnóstico nessa entidade é feito por isolamento da levedura em material de biópsia. Aqui se incluem a endoftalmite, a endocardite infecciosa, a artrite, a osteomielite, a espondilite, a pielonefrite, a meningite e a pneumonia.

A candidíase disseminada crônica corresponde à forma hepatoesplênica.

As formas não hematogênicas podem ser superficiais, correspondendo às infecções cutâneo-mucosas; ou profundas, correspondendo à esofagite, à cistite, à peritonite e à traqueobronquite (EGGIMANN, GARBINO e PITTET, 2003a).

## 2.5 FATORES DE VIRULÊNCIA

*Candida* spp apresenta fatores de virulência que aumentam sua capacidade de colonizar mucosas, superfícies sintéticas e de invadir tecidos.

A produção de proteinases e fosfolipases é responsável pela maioria das proteínas que agem nas células do hospedeiro.

Outro mecanismo de virulência é a sua capacidade de mudança, em resposta às condições ambientais, transformando-se em hifas, as quais podem penetrar os tecidos mais rapidamente, embora tanto na forma de hifas como de leveduras sejam invasivas (EGGIMANN, GARBINO e PITTET, 2003).

## 2.6 FATORES DE RISCO

Nos trabalhos da literatura, inúmeros fatores de risco são citados, sendo que os seguintes são apontados como independentes: colonização, antibióticos, cateter venoso central, neutropenia e nutrição parenteral (EGGIMANN, GARBINO e PITTET, 2003a).

### 2.6.1 Colonização

A colonização é um pré-requisito para a infecção. Quando grande quantidade de *Candida* spp é obtida da cavidade peritonial, esse achado é preditivo para subsequente infecção. Grandes quantidades de *Candida* spp. isoladas das fezes de pacientes com neoplasia maligna e de recém-natos de baixo peso são reportadas como significante fator de risco. Se múltiplos sítios de colonização são detectados, aumenta o risco de evolução para infecção. Mediante estudo de

genotipagem, comprova-se que *Candida* spp do local de colonização é a mesma isolada do local de infecção.

Entre 5% e 15% dos pacientes já estão colonizados quando são internados; de 50% a 86% dos pacientes críticos se tornam colonizados durante a prolongada permanência na UTI, e destes, de 5% a 30% desenvolverão grave candidíase (JARVIS, 1995; WENZEL, 1995; PFALLER, 1996; LUNEL, MEIS e VOSS, 1999; VIÚDES et al., 2002; BLOT et al., 2002; EGGIMANN, GARBINO e PITTET, 2003a).

### 2.6.2 Antibióticos

O uso prévio de antibióticos é um dos mais importantes fatores de risco. A pressão seletiva está associada com qualquer antibiótico, no entanto, parece estar mais associada com as cefalosporinas e antibióticos com atividade sobre microorganismos anaeróbios. Quanto maior o número de antibióticos usados, o espectro dos mesmos e a duração da exposição, maior é o risco de desenvolver candidemia (PFALLER, 1996; ABI-SAID et al., 1997; ANAÏSSIE et al., 1998; LUNEL, MEIS e VOSS, 1999; LUZZATI et al., 2000; MACPHAIL et al., 2002; VIÚDES et al., 2002; CLARK e HAJJEH, 2002; ALONSO-VALLE et al., 2003; BAR e HECKER, 2002; PAPPAS et al., 2003; EGGIMANN, GARBINO e PITTET, 2003a).

### 2.6.3 Neutropenia

O neutrófilo é essencial para a defesa contra a maioria das infecções fúngicas, e sua redução é um fator de risco independente. Esse risco será maior dependendo da duração da neutropenia (mais de 10 dias com neutrófilos abaixo de 500) e da gravidade da mesma (neutrófilos abaixo de 100) (PFALLER, 1996; NUCCI et al., 1998; LUNEL, MEIS e VOSS, 1999; MACPHAIL et al., 2002; VIÚDES et al., 2002; ALONSO-VALLE et al., 2003; PAPPAS et al., 2003; EGGIMANN, GARBINO e PITTET, 2003a).

#### 2.6.4 Acesso Vascular

O acesso vascular tem sido provado ou suspeito em 35% a 80% dos casos, e a remoção do cateter é essencial para a erradicação da infecção (JARVIS, 1995; WENZEL, 1995; PFALLER, 1996; NUCCI et al., 1998; LUNEL, MEIS e VOSS, 1999; MACPHAIL et al., 2002; VIÚDES et al., 2002; BAR e HECKER, 2002; CLARK e HAJJEH, 2002; LUZZATI et al., 2000; ALONSO-VALLE et al., 2003; PAPPAS et al., 2003).

#### 2.6.5 Nutrição Parenteral Total

O risco de infecção por meio de cateter é potencializado se por este estiver sendo administrada nutrição parenteral total. Esta solução pode tornar-se contaminada durante a sua produção, durante o manuseio, ou quando da sua instalação no paciente (ANAISSIE et al., 1998; NUCCI et al., 1998; MACDONALD, BAKER e CHENOWETH, 1998; LUNEL, MEIS e VOSS, 1999; COLOMBO, 2000; LUZZATI et al., 2000; BLUMBERG et al., 2001; VIÚDES et al., 2002; MACPHAIL et al., 2002; ALONSO-VALLE et al., 2003; PAPPAS et al., 2003).

#### 2.6.6 Outros Fatores

Outros fatores de risco são citados como, idade (LUNEL, MEIS e VOSS, 1999); imunossupressão (LUNEL, MEIS e VOSS, 1999; CLARK e HAJJEH, 2002); insuficiência renal (LUNEL, MEIS e VOSS, 1999; CLARK e HAJJEH, 2002); quimioterapia (LUNEL, MEIS e VOSS, 1999; PAPPAS et al., 2003); lesão de mucosas (PFALLER, 1996; LUNEL, MEIS e VOSS, 1999); doença do enxerto contra o hospedeiro (LUNEL, MEIS e VOSS, 1999); hemodiálise (LUNEL, MEIS e VOSS, 1999; PAPPAS et al., 2003); corticoterapia (LUNEL, MEIS e VOSS, 1999; BAR e HECKER, 2002; PAPPAS et al., 2003; EGGIMANN, GARBINO e PITTET, 2003a); pacientes com cirurgia prévia (JARVIS, 1995; ANAISSIE et al., 1998; BLUMBERG et al., 2001; BAR e HECKER, 2002;

ALONSO-VALLE et al., 2003; PAPPAS et al., 2003); bloqueadores H<sub>2</sub> (BAR e HECKER, 2002; CLARCK e HAJJEH, 2002, EGGIMANN, GARBINO e PITTET, 2003a); neoplasia sendo as neoplasias hematológicas as mais relacionadas (WENZEL, 1995; JARVIS, 1995; ABI-SAID et al., 1997); pacientes de UTI neonatal, cirúrgica e geral sendo que 50% das infecções fúngicas são identificados em pacientes internados em UTI neonatal e cirúrgica (PFALLER et al., 1998b; CLARCK e HAJJEH, 2002; VIÚDES et al., 2002); uso prévio antifúngico (STAMOS e ROWLLEY, 1995; NUCCI et al., 1998; BLUMBERG et al., 2001; CLARCK e HAJJEH, 2002); queimaduras, traumas, número de procedimentos invasivos (JARVIS, 1995). Alguns desses fatores são marcadores de doenças graves e não fatores de risco diretamente relacionados à candidemia.

## 2.7 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da candidíase é um desafio, pois hemoculturas são positivas no máximo em 50% dos casos (ABI-SAID et al., 1997; LUZZATI et al., 2000; BLOT et al., 2002; ALONSO-VALLE et al., 2003) e, muitas vezes, esse diagnóstico é feito tardiamente.

As manifestações clínicas não são específicas, apresentando-se idênticas às das infecções bacterianas. A febre é a manifestação mais comum, no entanto 20% dos pacientes não apresentam febre e 50% não apresentam leucocitose. A febre e a leucocitose são os principais motivos para indicação de hemoculturas (BLOT et al., 2002). A única manifestação clínica mais específica é a endoftalmite, só estando presente, porém, entre 3,7% a 25% dos casos.

Em geral, o diagnóstico da candidíase é feito tardiamente no curso de uma infecção prolongada ou durante a necrópsia. Para ilustrar esse fato, segue o exemplo de um trabalho em um hospital universitário da Alemanha, no qual, numa revisão de 8.124 necrópsias realizadas num período de 15 anos (representando 75% de todos os óbitos), somente 22% das 272 infecções fúngicas invasivas foram suspeitadas ou documentadas antes do óbito (EGGIMANN, GARBINO e PITTET, 2003a).

O índice de colonização corresponde ao número de sítios colonizados sobre o número de sítios testados. A média nos pacientes colonizados foi de 0,47 e nos infectados 0,70 ( $p < 0,01$ ). O valor de 0,5 ou mais identificou os pacientes infectados. Todos os pacientes que desenvolveram infecção atingiram esse valor 6 dias antes (EGGIMANN, GARBINO e PITTET, 2003a).

De 35 pacientes tratados após atingir o valor de 0,5 no índice de colonização, somente um desenvolveu candidíase invasiva, e nos demais 34 a colonização diminuiu rapidamente (EGGIMANN, GARBINO e PITTET, 2003a).

Esses resultados mostram que essa estratégia poderia melhorar o prognóstico de pacientes selecionados, evitando o uso indiscriminado de antifúngicos para todos os pacientes graves.

Na tentativa de melhorar, e tornar mais rápido o diagnóstico, ensaios com antígenos vêm sendo desenvolvidos:

- O glucan está presente nos casos de *Candida* spp, *Aspergillus* spp, *Fusarium* spp, *Sacharomyces* spp, *Tricosporon* spp e *Acremonium* spp;
- O mannam, carboidrato da parede celular, é rapidamente clareado da corrente sangüínea, ocorre em títulos baixos e necessita de freqüentes amostras. Nos testes disponíveis comercialmente, a sensibilidade varia de 31% a 90%;
- No antígeno Heat-labile, a sensibilidade está entre 6% e 71%;
- No d-arabinitol, a sensibilidade é de aproximadamente 50%, porém *Candida krusei* e *Candida glabrata* não produzem esse antígeno;
- A enolase é altamente específica para *Candida* spp com sensibilidade de 54% a 75% podendo ser maior em exames seriados.

A proposta é a realização do glucan duas vezes por semana em pacientes de risco e, uma vez positivo, realizar-se enolase para *Candida* e galactomanann para *Aspergillus* (ALEXANDER, 2002).

## 2.8 TRATAMENTO

Para o tratamento das candidemias são considerados como medicamentos de primeira linha a anfotericina B, fluconazol e caspofungin. O voriconazol é reservado para tratamento de espécies resistentes ao fluconazol. O tratamento deve ser continuado por duas semanas após a última cultura positiva e resolução dos sinais e sintomas. O cateter venoso central deve ser removido, e terapias de imunossupressão devem ser reduzidas. Pelo menos um exame oftalmológico deve ser realizado para excluir a possibilidade de endoftalmite (PAPPAS et al., 2004).

## 2.9 RESISTÊNCIA

A resistência das *Candidas* à anfotericina é incomum, sendo, no entanto bem conhecida a resistência primária da *Candida lusitaniae* (LUNEL, MEIS e VOSS, 1999). Quanto ao fluconazol ela ocorre, principalmente, em pacientes com tratamentos prolongados e múltiplos, como nos pacientes com aids (LUNEL, MEIS e VOSS, 1999; COLOMBO, 2000). Independentemente disto, *Candidas glabrata* e *krusei* apresentam maior nível de resistência primária ao fluconazol (PFALLER et al., 1998a; PFALLER et al., 1999), enquanto *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* e *Candida guilliermondii* são altamente sensíveis.

### 2.9.1 Mecanismos de Resistência

As *Candidas* desenvolvem resistência aos antifúngicos por meio de vários mecanismos, a saber:

- a) alteração na parede celular e membrana, dificultando a penetração do antifúngico;
- b) bomba de efluxo, removendo o antifúngico da célula;
- c) mutação dos alvos dos antifúngicos, diminuindo sua capacidade de ligação;
- d) ativação de vias alternativas que aumentam o metabolismo dos antifúngicos;



- e) seqüestro dos antifúngicos em organelas semelhantes a vacúolos;
- f) alteração cromossômica (EGGIMANN, GARBINO e PITTET, 2003a).

Com a introdução dos antifúngicos triazólicos, uma alternativa menos tóxica ficou disponível para o tratamento das infecções fúngicas sistêmicas, porém a resistência intrínseca de *Candida krusei*, a menor suscetibilidade de *Candida glabrata* e a resistência de *Candida albicans* nos pacientes com tratamentos prolongados ou freqüentes levaram à necessidade do desenvolvimento de metodologia para testes de suscetibilidade aos antifúngicos.

O *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS), atualmente chamado *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) aprovou metodologia para suscetibilidade aos antifúngicos, documento M27-A 1997, e segunda edição M27-A2 2002. Este método fornece critérios interpretativos para o fluconazol, itraconazol e flucytosina. Valores para anfotericina B, novos triazólicos e echinocandinas não estão estabelecidos, mas o documento sugere uma concentração inibitória mínima (MIC) de 1µg/ml para anfotericina B, com MIC acima desse valor relacionado à resistência. Para os triazólicos mais recentes, (posaconazol, ravuconazol e voriconazol) o documento sugere MIC entre 0,03-16µg/ml, apesar de a maioria dos isolados ser inibida por MIC menor que 1µg/ml. Para as echinocandinas não há valor sugerido, entretanto 99% dos isolados são inibidos por MIC menor que 1µg/ml.

A maioria das informações desse documento decorre de avaliação de pacientes com HIV/AIDS com infecção de mucosas. Dados adicionais com relação ao fluconazol foram obtidos de infecções invasivas por *Candida* em pacientes não neutropênicos. Devido a essas limitações a relevância destes valores para outras situações clínicas é incerta.

Portanto, para o fluconazol MIC de < ou = a 8 µg/ml é considerado sensível; de 16-32µg/ml considerado susceptibilidade dose dependente; e > ou = 64µg/ml resistente. Para o itraconazol a sensibilidade é definida por MIC < ou = a 0,125µg/ml; dose dependente, entre 0,25-0,5µg/ml; e resistência para valores > ou = a 1µg/ml.

Para a flucytosina, a sensibilidade é definida para valores  $<$  ou  $=$  a  $4\mu\text{g/ml}$ ; resistência intermediária, para valores entre  $8-16\mu\text{g/ml}$ ; e resistência, para valores  $>$  ou  $=$   $32\mu\text{g/ml}$ .

Uma vez que esses testes não estão disponíveis para uso rotineiro, as seguintes situações são apontadas como indicações para os mesmos: desenvolvimento de uma realidade local do padrão de suscetibilidade dos antifúngicos, permitindo então escolhas empíricas de tratamento; naquelas situações onde se prevê um tratamento prolongado; nos casos de falha terapêutica; e nas infecções de repetição de mucosas (HOSPENTHAL, MURRAY e RINALDI, 2004).

Em um estudo conduzido por Ming-Fang et al. (2004) onde foram estudados 383 episódios de candidemia entre 1996-1999 em Taiwan, sendo 55,6% de *Candida albicans*, 17,5% de *Candida parapsilosis*, 16,5% de *Candida tropicalis*, 5,2% de *Candida glabrata*, 2,3% de *Candida guilliermondii*, 2,9% outras. Com exceção de três (0,8%) isolados (*Candida ciferrii*, *Candida tropicalis* e *Candida glabrata*), todos os demais 99,2% eram suscetíveis à anfotericina B. Noventa e cinco por cento dos isolados eram sensíveis ao fluconazol, e 4,2% apresentaram suscetibilidade dose dependente, sendo que somente um isolado *Candida glabrata* foi resistente ao fluconazol, porém poucos paciente haviam recebido fluconazol previamente (13%).

Antoniadou et al. (2003) analisaram 144 candidemias em pacientes com câncer entre 1998-2001. Destes, 30% eram de *Candida albicans*; 24%, de *Candida glabrata*; 23%, de *Candida parapsilosis*; 10%, de *Candida krusei*; e 9%, de *Candida tropicalis*. Apenas 3% dos isolados apresentaram MIC maior que  $1\text{mcg/ml}$  para anfotericina B, susceptibilidade dose dependente para o fluconazol e itraconazol, foi de 13% e 21%, respectivamente, e a resistência ao fluconazol e itraconazol, de 13% e 26% respectivamente.

Pfaller et al. (1998a) desenvolveram um estudo em 50 instituições nos Estados Unidos da América entre abril de 1995 e junho de 1996 que demonstrou que 95% de *Candidas* não *albicans* eram suscetíveis à flucytosina, 84% ao fluconazol e 75% ao itraconazol.

Hajjeh et al. (2004) realizaram no período 1988-2000 em dois locais nos Estados Unidos da América do Norte (Baltimore e Connecticut) um estudo de vigilância populacional e identificaram 1.143 candidemias, sendo 28% não hospitalares. Entre os 423 isolados de *Candida albicans*, cinco (1,2%) eram resistentes ao fluconazol; quatro (0,9%), ao itraconazol; e 18 (4,3%), à flucytosina. Dos 226 isolados de *Candida glabrata*, 16 (7,1%) eram resistentes ao fluconazol, e 44 (19,5%), ao itraconazol. Dos 123 isolados de *Candida parapsilosis*, houve resistência de um (0,8%) para flucytosina e itraconazol. Dos 118 isolados de *Candida tropicalis*, um (0,8%) foi resistente à flucytosina e sete (6%) foram resistentes a fluconazol e itraconazol. Dos 20 isolados de *Candida krusei*, um (5%) isolado foi resistente à flucytosina; sete (35%), ao fluconazol; e cinco (25%), ao itraconazol. Não houve ponto de corte em relação à anfotericina B, e MICs > ou igual a 0,38µg/ml foram encontrados em 10% dos isolados de *Candida spp.*, > ou igual a 1µg/ML em 1,7% dos isolados, e > ou igual a 2 µg/ml em 0,4% dos isolados.

Hazem et al. (2003) em um estudo de suscetibilidade realizado em 35 países, no período de junho de 1997 a dezembro de 2001, com 79.664 isolados de leveduras, verificaram que no ano de 1997, 99,2% de *Candida albicans* eram sensíveis ou sensíveis dose-dependente ao fluconazol, e 99% no ano de 2001. Com relação à *Candida glabrata*, a sensibilidade foi de 81,5% em 1997 e 81,7% em 2001. Para a *Candida parapsilosis*, em 1997 foi de 98% e 96% em 2001. Para *Candida tropicalis*, variou de 95,7% em 1997 para 96,9% em 2001.

Pfaller et al. (2003) conduziram um estudo em 2001 denominado ARTEMIS, com 1.586 isolados de *Candida*, obtidos de 20 centros da América do Norte, 19 centros da Europa, oito centros da América Latina, cinco centros da África, e nove centros da Ásia. Com relação ao fluconazol, 99% de *Candida albicans* e de *Candida tropicalis*, 100% de *Candida parapsilosis*, 96% de *Candida lusitanae*, e 93% de *Candida glabrata* eram sensíveis ao fluconazol. Para *Candida krusei*, a sensibilidade encontrada foi de 56%. Nesse mesmo estudo, 99% a 100% de *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* e *Candida krusei* eram sensíveis a MICs <

ou igual a 1µg/ml de voriconazol, enquanto que a sensibilidade para *Candida glabrata* foi de 93%.

Pfaller et al. (2002) em um estudo com 6.970 isolados de *Candida* spp obtidos de 200 centros médicos de todos os continentes, encontraram para *Candida albicans* com 4.195 isolados 97% de sensibilidade ao fluconazol, 93% ao itraconazol, 99% ao voriconazol e ao ravuconazol, e 97% à flucytosina. Para *Candida glabrata* com 949 isolados encontraram sensibilidade de 60% ao fluconazol, 4% ao itraconazol, 92% ao voriconazol, 89% ao ravuconazol, e 99% à flucytosina. Para *Candida parapsilosis* com 814 isolados, 99% de sensibilidade ao fluconazol, ao voriconazol, ao ravuconazol e flucytosina, com 4% de sensibilidade ao itraconazol. Para *Candida tropicalis* com 597 isolados, sensibilidade de 98% para fluconazol, voriconazol e ravuconazol, 93% à flucytosina e 58% ao itraconazol. Para a *Candida krusei* com 131 isolados, 99% de sensibilidade ao voriconazol, 98% ao ravuconazol, 5% ao fluconazol, 2% ao itraconazol, e 6% à flucytosina. Nesse estudo, voriconazol e ravuconazol eram muito ativos contra todas as *Candidas* com 98% dos MICs < ou = a 1µg/ml; no entanto essa atividade diminuía quando os isolados eram sensíveis dose-dependente ou resistentes ao fluconazol. Em relação ao voriconazol e ao ravuconazol, *Candida albicans* foi a mais suscetível, e *Candida glabrata* foi a menos suscetível. Esses dois agentes foram os únicos com boa atividade para *Candida krusei*.

Antunes et al. (2004), em um estudo brasileiro realizado na Santa Casa de Porto Alegre em 120 isolados de *Candida* spp no período de agosto de 2002 a agosto de 2003, não encontraram nenhuma resistência. Detectaram suscetibilidade dose-dependente ao itraconazol em 50% de *Candida krusei*, 25% de *Candida glabrata*, 16% das *Candida parapsilosis*, 12% de *Candida tropicalis* e 7% de *Candida albicans*. Com relação ao fluconazol, ocorreu suscetibilidade dose-dependente apenas para os isolados de *Candida krusei* (100% dos isolados). Todos os isolados foram testados para itraconazol, fluconazol e anfotericina B.

Aquino et al. (2005), em um estudo brasileiro realizado no período de abril de 1988 a agosto de 2004 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre em 131 isolados

de *Candida* spp, detectaram quatro (3%) isolados resistentes ao fluconazol, sendo todos identificados como *Candida krusei*. Foram ainda detectados seis (4,5%) isolados com suscetibilidade dose-dependente ao fluconazol, sendo dois isolados de *Candida krusei* e quatro de *Candida glabrata* (nesse estudo somente o fluconazol foi testado).

Colombo et al. (2003) em um estudo brasileiro em cinco hospitais terciários, identificaram três isolados resistentes ao fluconazol, dois de *Candida krusei* e um de *Candida glabrata* e um isolado resistente ao itraconazol, a mesma *Candida glabrata* que era resistente ao fluconazol. Dois isolados apresentaram suscetibilidade dose-dependente ao fluconazol um de *Candida albicans* e outro de *Candida guilliermondii*. Treze isolados apresentaram suscetibilidade dose-dependente ao itraconazol cinco de *Candida glabrata*; três de *Candida tropicalis*; dois de *Candida parapsilosis*; e um de *Candida albicans*, *Candida guilliermondii* e *Candida krusei*. Resistência à anfotericina B ocorreu em dois episódios de *Candida albicans*, dois de *Candida parapsilosis*, e um de *Candida krusei*. Em relação à flucytosina, foram resistentes três *Candida albicans*, dois *Candida tropicalis* e um *Candida parapsilosis*.

Colombo (2004), em um fórum de infecções fúngicas realizado em novembro de 2004 na cidade de São Paulo em 327 isolados coletados de 11 instituições de nove cidades brasileiras no período de 2003 a 2004, detectaram suscetibilidade dose-dependente ou resistência ao fluconazol em três isolados de 13 de *Candida glabrata* e todos os quatro isolados de *Candida krusei*. Todos os isolados eram suscetíveis à anfotericina e voriconazol.

## 2.10 MORTALIDADE

A mortalidade entre os pacientes com candidemia é relatada entre 40% e 60% (ANAISSIE et al., 1998; NUCCI et al., 1998; VISCOLI et al., 1999; LUZZATI et al., 2000; BLUMBERG et al., 2001; NUCCI e COLOMBO, 2002; CLARK e HAJJEH, 2002; VIUDES et al., 2002; BLOT et al., 2002; HADLEY et al., 2002; ALONSO-VALLE et al., 2003; COLOMBO e GUIMARÃES, 2003; PAPAS et al., 2003). Esse alto percentual de

mortalidade se deve particularmente ao diagnóstico tardio e à gravidade das comorbidades, sendo a mortalidade atribuível à candidemia de 38% (ABI-SAID et al., 1997; LUNEL, MEIS e VOSS, 1999; EGGIMANN, GARBINO e PITTET, 2003).

## 2.11 FATORES QUE INFLUENCIAM O PROGNÓSTICO

Dependendo da população estudada, encontramos fatores prognósticos que são destacados em alguns estudos, porém não o são em outros.

Em um estudo de 189 candidemias em um hospital universitário em Verona, Itália, Luzzati et al. (2000) foram considerados, como fatores de risco para mortalidade a idade avançada, internação na UTI, duração da candidemia e a ausência de tratamento.

Em outro estudo de 143 candidemias em um hospital terciário em Santander, Espanha, Alonso-Valle et al. (2003) destacaram, a gravidade da doença, a doença pulmonar obstrutiva crônica, a candidemia devido a *Candida albicans* e a *Candida glabrata*, a presença de cateter venoso central e a falta de tratamento com antifúngico.

Em 491 candidemias em pacientes com câncer, Anaissie et al. (1998) observaram que a troca de cateter teve modesto efeito, sendo a fonte gastrointestinal a origem mais importante das candidemias. A gravidade, avaliada por escore APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evolution) maior que 49, a disseminação e neutropenia foram os fatores de mau prognóstico.

Nucci e Colombo (2002) com o objetivo de avaliar os fatores responsáveis pela persistência das culturas positivas em pacientes recebendo tratamento antifúngico, estudaram 270 candidemias em dois hospitais universitários no Brasil. Entre estas, detectaram 29 episódios de pacientes em tratamento com culturas persistentemente positivas. Surpreendentemente, houve um baixo índice de cepas resistentes, e não foi possível avaliar se a presença do cateter venoso central era de importância significativa. Nesse estudo, os fatores importantes foram o uso de dois ou mais

antibióticos de largo espectro por pelo menos 14 dias, a corticoterapia e a neutropenia severa ( $<100/\text{mm}^3$ ).

Avaliando-se pacientes em UTI de adultos, 73 candidemias em um hospital universitário da Bélgica foram estudadas por Blot et al. (2002). Idade avançada, insuficiência renal aguda e gravidade da doença foram os indicadores de mau prognóstico.

Avaliando a população de UTI neonatal, Chapman e Faix (2000), estudaram 96 episódios de candidemia e a conclusão foi que nesse grupo de população é usual encontrar culturas positivas 24 horas após tratamento com antifúngico e que a investigação com exames de imagem deveria ser reservada àqueles pacientes com culturas positivas por vários dias, ou com sinais fortemente sugestivos de complicações locais. No entanto, as complicações locais e os óbitos aumentam com a presença de culturas positivas persistentes durante o tratamento antifúngico e com a duração da persistência. Enfatizando-se, portanto, a realização de culturas seriadas dos locais infectados.

Viudes et al. (2002), avaliando 145 candidemias em um hospital universitário em Valência, Espanha, encontraram como indicadores de mau prognóstico a neutropenia, a ausência de tratamento, a persistência do cateter venoso central e o valor do APACHE maior que 15.

Bodey et al. (2002), estudando 116 episódios de candidemia por *Candida glabrata* comparados com *Candida albicans*, verificaram que as neoplasia hematológicas, APACHE II maior que 16 e o uso prévio de antifúngico estavam associados a um risco maior de infecção por *Candida glabrata*. A resposta terapêutica foi significativamente maior nos pacientes com *Candida albicans*, porém uma proporção maior de pacientes com *Candida glabrata* apresentou neoplasia hematológica, neutropenia, tratamento com corticosteróides, quimioterapia, cyclosporina, foram submetidos a maior número de transplantes de medula óssea. Um número maior de infecção relacionada ao cateter foi verificado entre os pacientes com *Candida albicans*, indicando que entre os pacientes com *Candida glabrata* a fonte principal era o aparelho digestivo, com relevante importância à pressão seletiva exercida pelo uso prévio de antifúngicos.

Viscoli et al. (1999), em um estudo europeu com 249 candidemias em pacientes com câncer, em análise univariada, a candidemia por *Candida glabrata* foi associada com alta mortalidade. Em análise multivariada, maior mortalidade foi associada com idade avançada e gravidade da doença de base. Entre os pacientes com neoplasia hematológica, foram fatores adicionais o transplante de medula óssea alogênico, o choque séptico, a ausência de profilaxia com antifúngico.

Pittet et al. (1997) em 1.745 pacientes com infecção da corrente sanguínea, identificaram como fatores independentes preditores de mortalidade em 28 dias em análise de regressão logística: a idade, duração do internamento, câncer e doenças do aparelho digestivo. Como fatores microbiológicos, a infecção polimicrobiana, a pneumonia como fonte primária de infecção e a infecção por *Candida* spp (mortalidade de 35% em 28 dias e 69% durante todo o internamento).

Nucci et al. (1998) em 54 episódios de fungemia (43 candidemias) usando análise univariada encontraram como fatores prognósticos idade avançada, a gravidade do paciente, doença terminal, manutenção do cateter venoso central e neutropenia persistente. Em análise multivariada constataram a gravidade do paciente (escala Karnofsky) e idade avançada (idade média entre os sobreviventes era de 7 anos e entre os que faleceram era de 50 anos).

Macphail et al. (2002), em 202 episódios em três hospitais terciários no Canadá em durante cinco anos, encontraram como fatores prognósticos internamento na unidade de terapia intensiva (UTI) e em clínica médica, neoplasia, corticoterapia e o não tratamento da candidemia.



### 3 METODOLOGIA

#### 3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Este é um estudo transversal, descritivo, observacional, individual, contemporâneo e histórico.

#### 3.2 POPULAÇÃO E PERÍODO DE ESTUDO

Foram estudados os casos de candidemia ocorridos no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2004.

#### 3.3 A INSTITUIÇÃO

O Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná está situado na cidade de Curitiba, no Estado do Paraná, Região Sul do Brasil, com capacidade para 635 leitos, incluindo a maioria das especialidades da clínica médica e cirúrgica, como unidades de cirurgia em ortopedia, aparelho digestivo, torácica e cardiovascular, cirurgia geral, neurocirurgia, cirurgia plástica, urologia, oftalmologia, otorrinolaringologia, cirurgia pediátrica, serviço de transplante de medula óssea, transplante hepático e renal, UTI de adulto (clínica e cirúrgica), UTI neonatal, UTI pediátrica, serviço de pronto atendimento e emergência de adultos e pediátrico, quimioterapia de alto risco, infectologia de adulto e pediátrica, ginecologia e obstetrícia.

O Hospital de Clínicas foi um dos centros de referência em um estudo epidemiológico multicêntrico de candidemia e resistência às drogas antifúngicas denominado Candidemia Brasil do qual participaram 11 hospitais brasileiros, e contou com a participação do Center for Disease Control-Atlanta/Estados Unidos da América para o desenvolvimento de uma rede de pesquisa nacional em candidíase

hematogênica. Pacientes com candidemia foram incluídos nesse projeto, assim como no presente estudo.

### 3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos pacientes com pelo menos uma hemocultura positiva para *Candida* spp e com sinais e sintomas clínicos de infecção.

### 3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Hemoculturas positivas para *Candida* spp com ausência de sinais e sintomas clínicos de infecção.

### 3.6 DADOS COLETADOS

Determinou-se a incidência das candidemias no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2004 mediante a seguinte fórmula: número de candidemias/número total de internações no período x 1.000.

Os dados coletados foram baseados em uma ficha adaptada do projeto Candidemia Brasil (Apêndice 1) e registrados no programa Excel.

Registraram-se dados demográficos, como idade (sendo consideradas crianças até 14 anos, pois este é o limite utilizado pelo Hospital de Clínicas da UFPR para fins de internação, segundo critério do Sistema Único de Saúde), gênero e local de internação no momento da candidemia, condições clínicas de base, as espécies de *Candida* e os seguintes fatores de risco: hospitalização prévia, colonização, ventilação mecânica, nutrição parenteral total, diálise, neutropenia, presença de cateter venoso central, tratamento com antibióticos, tratamento com corticosteróide, quimioterapia, imunossupressão, medicamentos anti-retrovirais, bloqueador H<sub>2</sub>, antifúngico prévio, internamento na UTI e cirurgia abdominal.

Foi ainda registrado se o paciente recebeu tratamento antifúngico e sua evolução (alta ou óbito).

### 3.7 DEFINIÇÕES

Algumas definições foram adaptadas do projeto Candidemia Brasil.

Episódio de candidemia: quando pelo menos uma hemocultura foi positiva para *Candida* spp. em presença de sinais e sintomas de infecção (febre, hipotensão, leucocitose) dentro de um período de 30 dias. Se outra hemocultura positiva para *Candida* spp. ocorresse durante esses 30 dias, pela mesma espécie ou por uma espécie diferente, esta(s) hemocultura(s) era (eram) registrada(s) como sendo o mesmo episódio. Se o paciente apresentava outra hemocultura positiva para *Candida* spp. em período maior que 30 dias em relação à hemocultura inicial, este era considerado um novo episódio.

Candidemia inicial ou incidente: considerado como tal o primeiro episódio de candidemia.

Condições clínicas de base: a patologia que motivou a internação, as intercorrências, e as patologias preexistentes que estavam ativas nos três meses antes da candidemia inicial.

Fatores de risco: a colonização foi considerada fator de risco quando ocorreu nos 14 dias precedentes à candidemia inicial. Ventilação mecânica, nutrição parenteral total e presença de cateter venoso central foram consideradas como fator de risco se estavam presentes pelo menos nas 24 horas prévias à candidemia inicial. A neutropenia e a diálise foram consideradas se estavam presentes pelo menos 72 horas antes da candidemia inicial. Em relação às medicações, estas foram consideradas como fator de risco se estavam sendo utilizadas nos 14 dias precedentes à candidemia inicial.

Drogas imunossupressoras foram consideradas: Metotrexate, Hidroxicloroquina, Ciclofosfamida, Micofenolato, Mofetil, Etanercet e Infliximab.

Neutropenia foi definida para número de neutrófilos menores que  $500/\text{mm}^3$ , neutropenia severa quando o número de neutrófilos estava menor que  $100/\text{mm}^3$ , e neutropenia prolongada quando a sua duração era maior que 10 dias.

Febre: definida quando a temperatura axilar era igual ou maior que  $37,8^{\circ}\text{C}$

Hipotensão: pressão arterial sistólica menor que 90 mmHg.

Tratamento: se algum tratamento antifúngico foi instituído até 30 dias da candidemia inicial.

Evolução: se o paciente recebeu alta após a recuperação da infecção ou evoluiu para óbito.

### 3.8 PROCEDIMENTOS MICROBIOLÓGICOS

As hemoculturas positivas foram detectadas pelo sistema automatizado Bact/Alert; Organon Teknica, USA e a identificação pelo sistema automatizado WalkAway<sup>R</sup> até 2002, e posteriormente a este ano pelo bioMérieux Vitek<sup>R</sup>, France, sendo realizados conjuntamente procedimentos clássicos como Auxanograma e Tubo Germinativo.

Os isolados de 2001-2002 não foram submetidos aos testes de suscetibilidade, pois várias amostras não se encontravam mais viáveis.

Os isolados de *Candida* spp. do período 2003-2004 foram enviados ao Laboratório Especial de Micologia da Unifesp, São Paulo para a realização de testes de suscetibilidade, e a confirmação da identificação. A suscetibilidade foi realizada pelo método de microdiluição em caldo, conforme documento M27-A do NCCLS *National Committee for Clinical Laboratory Standards*, atualmente chamado *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), considerando-se como suscetíveis MICs de  $<$  ou  $= 8\mu\text{g/ml}$  para o fluconazol,  $<$  ou  $= 4\mu\text{g/ml}$  para 5- fluorocitosina,  $<$  ou  $= 0,125\mu\text{g/ml}$  para o itraconazol,  $<$  ou  $= 1\mu\text{g/ml}$  para anfotericina B. Isolados com MICs entre  $16-32\mu\text{g/ml}$  para o fluconazol,  $8-16\mu\text{g/ml}$  para 5-fluorocitosina e  $0,25-0,5\mu\text{g/ml}$  para itraconazol foram considerados suscetibilidade dose dependente. MICs  $=$  ou  $> 64\mu\text{g/ml}$

para fluconazol, = ou > 32µg/ml para 5-fluorocitosina, = ou > 1µg/ml para itraconazol = ou > 2µg/ml para anfotericina B foram considerados resistentes. Para o voriconazol foram considerados suscetíveis = ou < 1µg/ml (Anexo 1).

### 3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi utilizado o programa Microsoft Excel 2003 da Microsoft e o JMP 5.1 da SAS Institute.

Para análise da evolução dos pacientes e distribuição entre *Candida albicans* e não *albicans* com as doenças de base foram utilizados teste do Qui-quadrado e teste exato de Fisher. Para análise das principais espécies de *Candida* (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata* e *Candida krusei*) e idade, foi utilizado teste de Wilcoxon. Para análise entre as espécies e local de internação, teste de Person. E para análise entre a principais espécies e gênero, teste do Qui-quadrado e teste exato de Fisher. O valor de p igual ou menor que 0,05 foi considerado significativo.

### 3.10 PROJETO DE PESQUISA

A pesquisa foi aprovada no Comitê de Ética com o número 2004014795 e, por ser um estudo observacional, não se empregou termo de consentimento livre e esclarecido.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 INCIDÊNCIAS DAS CANDIDEMIAS E DADOS DEMOGRÁFICOS

Um total de 100 episódios de candidemia, foi identificado no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2004. A incidência foi de 1,27 episódio por 1.000 internações, correspondente a 2,81% das infecções da corrente sanguínea, sendo, portanto, o oitavo agente mais isolado nas hemoculturas realizadas no Hospital de Clínicas nesse período. Os principais agentes entre as 3.555 hemoculturas positivas são mostrados na tabela 1.

TABELA 1 - RESULTADO DAS HEMOCULTURAS POSITIVAS REALIZADAS NO HC UFPR - 2001-2004

AGENTE ISOLADO	N.º	%
<i>Staphylococcus coagulase neg.</i>	1445	40,65
<i>Staphylococcus aureus</i>	433	12,18
<i>Escherichia coli</i>	276	7,76
<i>Streptococcus spp</i>	262	7,37
<i>Enterococcus spp</i>	187	5,26
<i>Klebsiela spp</i>	134	3,77
<i>Pseudomonas spp</i>	124	3,49
<i>Candida spp</i>	100	2,81
<i>Acinetobacter spp</i>	99	2,78
<i>Enterobacter spp</i>	90	2,53
<i>Bacillus spp</i>	67	1,88
<i>Corynebacterium spp</i>	52	1,46
<i>Propionibacterium spp</i>	44	1,24
<i>Serratia spp</i>	40	1,13
Outros	202	5,68
TOTAL	3555	100,00

FONTE: Laboratório de microbiologia do HC UFPR

Com relação ao gênero, dos 100 episódios de candidemia, 60 (60%) eram homens e 40 (40%) eram mulheres. A idade dos pacientes variou de cinco dias a 89 anos, com uma média de 32,3 anos. Sessenta (60%) pacientes eram adultos e 40 (40%) eram crianças. Avaliando separadamente, a faixa pediátrica, 21 (52,5%) eram crianças com menos de um ano e 11 (27,5%) tinham entre 1 a 4 anos. Dos adultos 40 (66.6%) apresentavam idade igual ou superior a 50 anos, com dois picos 25% entre 50 e 59 anos, e 30% com idade superior a 65 anos (tabela 2).

TABELA 2 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE CANDIDEMIA POR FAIXA ETÁRIA NO HC UFPR - 2001-2004

IDADE (em anos)	N.º	%
< 1	21	21,0
1-4	11	11,0
5-9	4	4,0
10-14	4	4,0
15-19	0	0,0
20-29	9	9,0
30-39	8	8,0
40-49	6	6,0
50-59	15	15,0
60-64	4	4,0
> 65	18	18,0
TOTAL	100	100,0

Quanto ao local de internação dos 100 casos de candidemia, 59,(59%) estavam internados em enfermarias, com 27 (27%) nas enfermarias da clínica cirúrgica, 17 (17%) nas da clínica médica, e 15 (15%) nas da pediatria. Quarenta e um (41%) dos casos estavam internados na unidade de terapia intensiva, com 20 (20%) na UTI geral (clínica médica e cirúrgica), 11 (11%) na UTI pediátrica e 10 (10%) na UTI neonatal (tabela 3).

TABELA 3 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE CANDIDEMIAS SEGUNDO LOCAL DE INTERNAÇÃO NO HC UFPR - 2001-2004

LOCAL	N.º	%
Enfermaria da Clínica Cirúrgica	27	27,0
Enfermaria da Clínica Médica	17	17,0
Enfermaria da Clínica Pediátrica	15	15,0
UTI Geral	20	20,0
UTI Pediátrica	11	11,0
UTI Neonatal	10	10,0
TOTAL	100	100,0

#### 4.2 DISTRIBUIÇÃO DE CANDIDEMIAS SEGUNDO AS ESPÉCIES

Entre os 100 episódios de candidemia, *Candida albicans* foi a espécie mais freqüente, com 59 (59%) episódios; *Candida* não *albicans* corresponderam a 41 (41%) episódios. Entre as não *albicans*, as mais freqüentes foram *Candida tropicalis*, com 15 (36,6%), episódios, e *Candida parapsilosis*, com 9 (22%) episódios.

Nas candidemias dos adultos, segundo as espécies, 33 episódios (55%) foram por *Candida albicans*; a espécie não *albicans* mais prevalente foi *Candida tropicalis*, com 12 (20%) episódios, seguidos por 7 (11,7%) de *Candida glabrata*, 3 (5,0%) de *Candida parapsilosis*, 2 (3,3%) de *Candida spp.* e 1 (1,7%) de *Candida krusei*, *Candida guilliermondii* e *Candida pelliculosa*. Entre as crianças, *Candida albicans* foi responsável por 26 (65%) episódios; *Candida parapsilosis* foi *Candida* não *albicans* mais freqüente, com 6 (15%) episódios, seguidos por 3 (7,5%) de *Candida tropicalis* e 1 (2,5%) de *Candida spp.*, *Candida krusei*, *Candida guilliermondii*, *Candida pelliculosa*, *Candida lusitaniae*, não ocorrendo nenhum episódio de *Candida glabrata* (tabela 4).

TABELA 4 - DISTRIBUIÇÃO DAS ESPÉCIES DE CANDIDA SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA NO HC UFPR - 2001-2004

ESPÉCIE DE CANDIDA	ADULTO		CRIANÇA		TOTAL	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
<i>Candida albicans</i>	33	55,0	26	65,0	59	59,0
<i>Candida tropicalis</i>	12	20,0	3	7,5	15	15,0
<i>Candida parapsilosis</i>	3	5,0	6	15,0	9	9,0
<i>Candida glabrata</i>	7	11,7	0	0,0	7	7,0
<i>Candida spp</i>	2	3,3	1	2,5	3	3,0
<i>Candida krusei</i>	1	1,7	1	2,5	2	2,0
<i>Candida guilliermondii</i>	1	1,7	1	2,5	2	2,0
<i>Candida pelliculosa</i>	1	1,7	1	2,5	2	2,0
<i>Candida lusitaniae</i>	0	0,0	1	2,5	1	1,0
TOTAL	60	100,0	40	100,0	100	100,0

Analisando-se a distribuição das principais espécies de *Candida* (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*) em relação a gênero e local de internação, não houve predominância de nenhuma espécie (análise de tabela de contingência), não havendo significância estatística (tabelas 5 e 6).



TABELA 5 - DISTRIBUIÇÃO DAS ESPÉCIES DE CANDIDA SEGUNDO O GÊNERO NO HC UFPR - 2001-2004

ESPÉCIE DE CANDIDA	MASCULINO		FEMININO		TOTAL	P <sup>(1)</sup>
	N.º	%	N.º	%		
<i>C. albicans</i>	36	61,0	23	39,0	59	0,8378
<i>C. tropicalis</i>	6	40,0	9	60,0	15	0,9650
<i>C. parapsilosis</i>	7	77,8	2	22,2	9	0,3089
<i>C. glabrata</i>	5	71,4	2	28,6	7	0,6990
<i>C. krusei</i>	2	100,0	0	0,0	2	0,5152

(1) Teste de Fisher.

TABELA 6 - DISTRIBUIÇÃO DAS ESPÉCIES DE CANDIDA SEGUNDO O LOCAL DE INTERNAÇÃO NO HC UFPR - 2001-2004

ESPÉCIE DE CANDIDA	CIRÚRGICA		C. MÉDICA		PEDIATRIA		UTI GERAL		UTI PEDIÁTRICA		UTI NEONATAL		TOTAL	P <sup>(1)</sup>
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%		
<i>C. albicans</i>	14	23,7	9	15,3	9	15,3	11	18,6	8	13,6	8	13,6	59	0,6013
<i>C. tropicalis</i>	7	46,7	3	20,0	1	6,7	3	20,0	1	6,7	0	0,0	15	0,3575
<i>C. parapsilosis</i>	1	11,1	1	11,1	2	22,2	2	22,2	2	22,2	1	11,1	9	0,7554
<i>C. glabrata</i>	3	42,9	2	28,6	0	0,0	2	28,6	0	0,0	0	0,0	7	0,5098
<i>C. krusei</i>	0	0,0	1	50,0	0	0,0	1	50,0	0	0,0	0	0,0	2	0,6217

(1) Teste de Pearson.

Em relação ao grupo etário, houve uma tendência clínica de *Candida parapsilosis* nas crianças (Wilcoxon rank test,  $p=0,187$ ), e de *Candida glabrata* nos adultos (Wilcoxon rank test,  $p=0,0549$ ) (tabela 7).

TABELA 7 - DISTRIBUIÇÃO DAS ESPÉCIES DE CANDIDA SEGUNDO GRUPO ETÁRIO NO HC UFPR - 2001-2004

ESPÉCIE DE CANDIDA	ADULTO		CRIANÇA		TOTAL	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
<i>C. albicans</i>	33	55,90	26	44,07	59	0,5748
<i>C. tropicalis</i>	12	80,00	3	20,00	15	0,3317
<i>C. parapsilosis</i>	3	33,30	6	66,67	9	0,1870
<i>C. glabrata</i>	7	100,00	0	0,00	7	0,0549
<i>C. krusei</i>	1	50,00	1	50,00	2	0,7864

(1) Teste de Wilcoxon.

Analisando a distribuição de *Candida albicans* e não *albicans* no que se refere às principais patologias de base, constatamos que entre os 43 pacientes com patologia cirúrgica, 21 apresentaram *Candida* não *albicans*, e 22, *Candida albicans* ( $\chi^2$  teste exato de Fisher  $p=0,2183$ ), não havendo significância estatística. Entre as

neoplasias, dos 25 pacientes, 14 apresentaram *Candida* não *albicans* ( $\chi^2$  teste exato de Fisher  $p=0,1013$ ), não havendo significância estatística, embora se tenha observado que houve uma tendência clínica. Dos dezenove pacientes com patologia pulmonar, em dezesseis detectou-se *Candida albicans* ( $\chi^2$  teste exato de Fisher  $p=0,0183$ ), havendo significância estatística (tabela 8).

TABELA 8 - DISTRIBUIÇÃO DAS ESPÉCIES DE CANDIDAS SEGUNDO AS PATOLOGIAS DE BASE NO HC UFPR - 2001-2004

PATOLOGIA	<i>C. albicans</i>		Não <i>albicans</i>		TOTAL	P <sup>(1)</sup>
	N.º	%	N.º	%		
Doença Cirúrgica	22	51,2	21	48,8	43	0,2123
Neoplasia	11	44,0	14	56,0	25	0,1013
D. Pulmonar	16	84,2	3	15,8	19	0,0183

(1) Qui-Quadrado.

#### 4.3 FATORES DE RISCO PARA CANDIDEMIA

O uso de antibióticos esteve presente em 97 (97%) pacientes, presença de cateter venoso central, em 77 (77%); bloqueador H<sub>2</sub>, em 57 (57%); nutrição parenteral total, em 49 (49%); e internamento em unidade de terapia intensiva, em 41 (41%). Outros fatores foram verificados, como utilização de corticosteróides em 39 (39%) pacientes, cirurgia do aparelho digestivo em 35 (35%), hospitalização prévia em 35 (35%), colonização em 33 (33%), ventilação mecânica em 26 (26%), quimioterapia em 13 (13%), antifúngico prévio em 12 (12%), (6 pacientes apresentaram *Candida albicans*, 3 *Candida tropicalis*, 2 *Candida krusei*, e 1 paciente, *Candida parapsilosis*), neutropenia em 10 (10%), diálise em 8 (8%), imunossupressor em 5 (5%) e antiretroviral em 3 (3%) pacientes (tabela 9).

Dos dez pacientes com neutropenia, sete apresentaram leucemia aguda, e entre os três restantes houve um caso de carcinoma embrionário de testículo, linfoma de Burkitt e neuroblastoma. Dos pacientes com leucemia aguda, três foram submetidos a transplante de medula óssea, e todos receberam fluconazol como profilaxia. Dos outros sete pacientes, dois receberam fluconazol como profilaxia, três

nistatina oral e dois nenhum tipo de profilaxia antifúngica. Entre os pacientes que receberam fluconazol, houve dois isolados de *Candida krusei*, dois de *Candida albicans* e um de *Candida parapsilosis*. Entre os que não receberam fluconazol, houve dois isolados de *Candida albicans*, um de *Candida spp.*, um de *Candida lusitanae* e um de *Candida parapsilosis*.

É importante destacar que a maioria dos pacientes apresentou associação de vários fatores de risco, com uma média de 5,6 fatores de risco por paciente, com um mínimo de 3 e um máximo de 10 fatores de risco. Dos 100 pacientes, 24% tiveram 6 fatores de risco; 22%, 4 fatores; 18%, 7 fatores; 16%, tiveram 5 fatores; 9%, 8 fatores; 5%, 3 fatores; 3%, 2 fatores; 2%, 9 fatores; e 1%, 10 fatores de risco.

TABELA 9 - PRESENÇA DE FATORES DE RISCO NOS 100 PACIENTES COM CANDIDEMIA NO HC UFPR - 2001-2004

FATOR DE RISCO	N.º	%
Antibióticos	97	97
Cateter venoso central	77	77
Bloqueador h <sub>2</sub>	57	57
Nutrição parenteral total	49	49
Internação na UTI	41	41
Corticosteróide	39	39
Cirurgia do aparelho digestivo	35	35
Hospitalização prévia	35	35
Colonização	33	33
Ventilação mecânica	26	26
Quimioterapia	13	13
Antifúngico prévio	12	12
Neutropenia	10	10
Diálise	8	8
Imunossupressor	5	5
Antiretroviral	3	3

(1) Número de vezes que aparecem

#### 4.4 DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE CANDIDEMIAS DE ACORDO COM AS PATOLOGIAS DE BASE

Com relação às patologias de base, as doenças cirúrgicas foram as mais freqüentes, respondendo por 43 (43%) casos. Nesse grupo, 81,4% foram de cirurgia do aparelho digestivo: sete casos de neoplasia (dois de colon e de vias biliares,

estômago, papila, reto), seis casos por perfuração intestinal, quatro casos de úlcera péptica, três casos por fístula por doença de Crohn, dois casos de estenose do piloro e hérnia inguinal, um caso de gastrosquize, atresia de vias biliares, colecistite, transplante de rim e pâncreas, pseudocisto de pâncreas, enterectomia por ferimento de arma branca, suboclusão intestinal, íleo-biliar, abscesso pós apendicectomia, megacolon congênito e trombose mesentérica. A segunda doença mais freqüente foram as neoplasias, com 25 (25%), sendo 52% neoplasias sólidas, com dois casos de adenocarcinoma de colon e vias biliares, sistema nervoso central e bexiga, um caso de adenocarcinoma gástrico, adenocarcinoma embrionário de testículo, adenocarcinoma renal, adenocarcinoma de reto, neuroblastoma; e 48% neoplasias hematológicas, com onze casos de leucemia aguda, e um de linfoma de Burkitt. As doenças pulmonares 19 (19%) apareceram em terceiro lugar, sendo treze casos de pneumonias, três de fibrose cística e um caso de empiema, vasculite e tuberculose. Seguidas de doenças do aparelho digestivo não cirúrgicas, 9 (9%); insuficiência renal, 8 (8%); diabete, 7 (7%); doenças neurológicas, 4 (4%); trauma, 1 (1%); doença reumatológica, 1 (1%); e cardiopatia, 1(1%) (tabela 10).

TABELA 10 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE CANDIDEMIA SEGUNDO AS PATOLOGIAS DE BASE NO HC UFPR - 2001-2004

PATOLOGIAS	N.º	%
Doença cirúrgica	43	43
Neoplasia	25	25
Doença pulmonar	19	19
Doença ap. digestivo	9	9
Insuficiência renal	8	8
Diabete	7	7
Aids	4	4
Doença neurológica	4	4
Trauma	1	1
Doença reumatológica	1	1
Doença cardiológica	1	1

NOTA: Alguns pacientes apresentaram mais de uma patologia de base.

#### 4.5 SUSCETIBILIDADE AOS ANTIFÚNGICOS

Dos 100 pacientes com candidemia no estudo, não foram testados os isolados de pacientes dos anos de 2001 e 2002 (46), pois muitas amostras não eram mais viáveis. Entre os 54 pacientes dos anos de 2003 e 2004, 50 foram testados quanto à suscetibilidade, sendo que um apresentou dois isolados de *Candida*, totalizando 51 isolados testados. Destes, havia 28 *Candida albicans*, oito *Candida tropicalis*, sete *Candida parapsilosis*, cinco *Candida glabrata*, dois *Candida pelliculosa* e um *Candida krusei*. Entre os cinco isolados de *Candida glabrata* três apresentavam suscetibilidade dose-dependente ao fluconazol e resistência ao itraconazol. Um isolado de *Candida krusei* apresentava suscetibilidade dose-dependente ao fluconazol, destacando-se que este era o único em que houve uso prévio de fluconazol. Um isolado de *Candida pelliculosa* mostrava suscetibilidade dose-dependente ao itraconazol. Todas foram suscetíveis a flucytosina, anfotericina B, e voriconazol (tabela 11).

TABELA 11 - SUSCEPTIBILIDADE DAS CANDIDAS ISOLADAS AOS ANTIFÚNGICOS NO HC UFPR - 2001-2004

ANTIFÚNGICOS	<i>C. albicans</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. pelliculosa</i>
	28	7	8	5	1	2
Fluconazol	0,125-0,5	0,5-2	0,25-8	8-32	16	2-4
Itraconazol	0,03-0,06	0,03-0,125	0,03-0,125	0,125-4	0,03	0,03-0,5
Flucytosina	0,125-4	0,125-2	0,125-1	0,125-0,25	4	0,125
Anfotericina	0,25-1	0,5-1	0,25-1	0,25-1	1	0,5
Voriconazol	0,03-0,06	0,03-0,06	0,03-0,25	0,06-1	0,125	0,03-0,06

NOTA: Susceptibilidade em mg/ml.

#### 4.6 DESCRIÇÃO DOS PACIENTES QUE APRESENTARAM CANDIDEMIA COM SUSCETIBILIDADE DIMINUÍDA AOS ANTIFÚNGICOS

Paciente n=30 (LEMI 8558), DBS, 38 anos, isolado *Candida glabrata* - Internado na clínica médica, com hepatopatia crônica, apresentava como fatores de risco hospitalização prévia, cateter venoso central, antibioticoterapia, bloqueador H<sub>2</sub>;

sem uso de antifúngico previamente, recebeu tratamento antifúngico, sem melhora, e evoluiu para óbito.

Paciente n=92 (LEMI 9121), NRW, 52 anos, isolado *Candida glabrata* - Internado na clínica cirúrgica, submetido a enterectomia e em consequência da cirurgia, síndrome do intestino curto, apresentava como fatores de risco cateter venoso central, nutrição parenteral total e tratamento com antibióticos sem uso de antifúngico prévio, recebeu tratamento para a candidemia, sem melhora, e evoluiu para óbito.

Paciente n=25 (LEMI 8551), EBO, 54 anos, isolado *Candida glabrata* - Internado na clínica cirúrgica, posteriormente transferido para UTI, intervenção decorrente de úlcera perfurada, apresentava como fatores de risco: ventilação mecânica, nutrição parenteral total, cateter venoso central, tratamento com antibiótico, corticosteróide e bloqueador H<sub>2</sub>, sem uso de antifúngico prévio, recebeu tratamento para a candidemia, não melhorou e evoluiu para óbito.

Paciente n=48 (LEMI 8556), MATM, 3 anos, isolado *Candida pelliculosa* - Internado na clínica pediátrica, com neuroblastoma, como fatores de risco apresentava hospitalização prévia, cateter venoso central, tratamento com antibiótico, sem uso de antifúngico prévio, não recebeu tratamento para a candidemia, evoluiu para melhora e recebeu alta hospitalar.

Paciente n=52 (LEMI 8564), FZS, 14 anos, isolado *Candida krusei* - Internado no dia 26 de junho de 2004 para investigação de insuficiência renal. Foi submetido a biópsia renal e no dia 2 de julho teve implantado cateter venoso central para hemodiálise. Com o resultado da biópsia renal, que constatou linfoma de Burkitt, além da hemodiálise o paciente iniciou quimioterapia. Em 30 de julho, desenvolve febre na vigência de neutropenia, recebendo tratamento com cefepime e profilaxia com bactrim e 200mg de fluconazol. Em 2 de agosto, por apresentar instabilidade hemodinâmica e piora do seu padrão respiratório, foi transferido para a unidade de tratamento intensivo, recebendo volume, dopamina e ventilação mecânica. No dia seguinte, pela persistência da febre, foi acrescentada vancomicina. O paciente

continuou recebendo sessões de diálise, antibióticos e plaquetofereze em função de sangramento de mucosa oral e plaquetopenia. Dada a falta de melhora da infecção, no dia 7 de agosto foi substituído cefepime por imipenem. Persistindo a febre, no dia 9 de agosto o paciente começou a receber anfotericina B em dose de 1mg/kg, e nesse mesmo dia foi iniciada nutrição parenteral total. No dia seguinte, o paciente apresenta parada cardio-respiratória responsiva às medidas de ressuscitação, porém permanecendo com instabilidade hemodinâmica, apesar das drogas vasoativas piora respiratória apesar da ventilação mecânica com 100% de oxigênio e pressão expiratória final positiva de 20cm H<sub>2</sub>O; e diurese inefetiva, sendo substituída a anfotericina pela caspofungina. Durante a hemodiálise, no dia 11 de agosto, nova parada cardio-respiratória com recuperação, porém com instabilidade hemodinâmica, apesar de dopamina e adrenalina em doses máximas, piora do sangramento de mucosa oral e petéquias no torax, secreção sanguinolenta pela cânula traqueal, evoluindo para óbito neste mesmo dia. Dois dias antes do óbito, hemocultura positiva para *Candida krusei*, que em análise no Laboratório Especial de Micologia revelou susceptibilidade dose-dependente ao fluconazol, e sensibilidade a anfotericina B, voriconazol, itraconazol e 5 fluorocitosina (tabela 12).

TABELA 12 - PERFIL DAS CANDIDAS COM SUSCEPTIBILIDADE REDUZIDA NO HC UFPR - 2001-2004

N.º	ID LEMI	ANFO-B	FLUCO	ITRA	5FC	VORICO
30	<i>C. glabrata</i>	0,5	16	1	0,125	1
92	<i>C. glabrata</i>	0,25	16	1	0,125	0,25
25	<i>C. glabrata</i>	1	32	4	0,25	0,06
48	<i>C. pelliculosa</i>	0,5	4	0,5	0,125	0,03
52	<i>C. krusei</i>	1	16	0,03	4	0,125

#### 4.7 EVOLUÇÃO

O prazo médio entre a internação e a candidemia inicial foi de 25,7 dias. Dos 100 pacientes, houve, 56 óbitos e 44 sobreviventes. Entre os 56 óbitos, 32 (53,3%) eram do sexo masculino e 24 (60%) do sexo feminino; 16 (40%) eram crianças e 40 (66,7%) eram adultos, 35 (59,3%) apresentaram infecção por *Candida*

*albicans*, 9 (60%) por *Candida tropicalis*, 6 (85,7%) por *Candida glabrata*, 3 (33,3%) por *Candida parapsilosis*, 2 (66,7%) por *Candida spp* e 1(50%) *Candida krusei*, 35 (51,5%) receberam tratamento antifúngico e 21 (65,6%) não foram tratados; 31 (73,8%) estavam internados na Unidade de Terapia Intensiva e 25 (43,1%) nas enfermarias.

Entre os 44 pacientes sobreviventes, 28 (46,6%) eram do sexo masculino, 16 (40%) eram do sexo feminino, 24 (60%) eram crianças, 20 (33,3%) eram adultos, 24 (40,7%) apresentaram *Candida albicans*, 6 (40%) *Candida tropicalis*, 6 (66,7%) *Candida parapsilosis*, 2 (100%) *Candida guilliermondii*, 2 (100%) *Candida pelliculosa*, 1 (33,3%) *Candida spp.*, 1 (100%) *Candida lusitaniae*, 1 (14,3%) *Candida glabrata*, 1 (50%) *Candida krusei*; 33 (48,5%) receberam tratamento antifúngico e 11 (34,4%) não receberam; 11 (26,2%) estavam internados na Unidade de Terapia Intensiva e 33 (56,9%) em enfermarias (tabela 13).

TABELA 13 - EVOLUÇÃO DOS 100 PACIENTES COM CANDIDEMIA NO HC UFPR - 2001-2004

CARACTERÍSTICAS	ÓBITOS		SOBREVIVENTES		TOTAL	P <sup>(1)</sup>
	N.º	% <sup>(2)</sup>	N.º	% <sup>(2)</sup>		
Idade						
Crianças	16	40,0	24	60,0	40	
Adultos	40	66,7	20	33,3	60	0,0132
Espécies						
<i>C. albicans</i>	35	59,3	24	40,7	59	0,4072
<i>C. tropicalis</i>	9	60,0	6	40,0	15	0,1570
<i>C. glabrata</i>	6	85,7	1	14,3	7	0,0397
<i>C. parapsilosis</i>	3	33,3	6	66,7	9	0,1505
<i>C. spp</i>	2	66,7	1	33,3	3	
<i>C. krusei</i>	1	50,0	1	50,0	2	1,0000
<i>C. guilliermondii</i>	0	0,0	2	100,0	2	
<i>C. pelliculosa</i>	0	0,0	2	100,0	2	
<i>C. lusitaniae</i>	0	0,0	1	100,0	1	
Tratamento						
Tratados	35	51,5	33	48,5	68	0,2024
Não tratados	21	65,6	11	34,4	32	
Local						
UTI	31	73,8	11	26,2	42	0,0022
Enfermaria	25	43,1	33	56,9	58	
TOTAL	56		44		100	

(1) Qui-Quadrado

(2) Porcentagens relacionadas ao total por característica



## 5 DISCUSSÃO

Neste estudo foram avaliados 100 episódios de candidemia. Das 40 crianças, 52,5% apresentavam idade inferior a 1 ano, enquanto dos 60 adultos 66,6% apresentavam idade superior a 50 anos, com dois picos de incidência: 25% dos 50 aos 59 anos e 30% acima dos 65 anos; portanto, nos extremos de idade a suscetibilidade às infecções fúngicas foi maior. Cerca de 50% das infecções fúngicas são identificadas em pacientes internados em UTI (PFALLER et al., 1998b; VIUDES et al., 2002; CLARCK e HAJJEH, 2002). Segundo os dados analisados 41%, dos episódios ocorreram na UTI. Mas sabe-se que a disponibilidade de leitos de UTI é pequena, e alguns dos pacientes internados em enfermarias, pela gravidade do seu quadro clínico, provavelmente deveriam estar alocados na UTI.

Nas últimas décadas, houve um aumento na incidência das infecções fúngicas, pois cresceu o número de pacientes suscetíveis (WINGARD, 1995; VIUDES et al., 2002). No estudo, foram analisadas 3.555 hemoculturas, e a *Candida* spp. foi o oitavo agente mais freqüente, com 2,8%, ficando abaixo dos valores da literatura, segundo dados do *National Nosocomial Infection Surveillance System*: de 5% a 10% (EGGIMANN, GARBINO e PITTET, 2003a) sendo considerada a quarta causa de infecção da corrente sangüínea (PITTET et al., 1997; EDMOND et al., 1999). No entanto, a taxa de incidência correspondeu a 1,27 episódio por 1.000 internações. Em trabalhos similares Pittet et al. (1997), em estudo americano com 1.745 episódios, a incidência foi de 1,44 por 1.000 internações; Luzzati et al. (2000), em estudo europeu com 189 episódios, 0,11 por 1.000 internações; Viudes et al. (2002), em estudo europeu em 145 episódios, 0,76 por 1.000 internações; Macphail et al. (2002), em estudo canadense, 0,45 por 1.000 internações; Alonso-Valle et al. (2003), em estudo europeu com 143 episódios, 0,81 por 1.000 internações; Trick et al. (2002), em estudo americano com 2759 episódios, 0,48 por 1.000 internações. Portanto, a incidência das candidemias no presente estudo foi superior a muitos trabalhos americanos e europeus. Essa mesma tendência foi observada em um estudo brasileiro

que compreendeu 9 cidades e 11 instituições onde em 712 episódios a incidência foi de 2,49 por 1.000 internações (COLOMBO et al., 2006). O motivo para essa incidência maior é desconhecido, seria necessário um estudo visando avaliar esta variável.

Em relação às espécies, *Candida albicans* foi a mais freqüente (59%), seguida pela *Candida tropicalis* (15%), *Candida parapsilosis* (9%), *Candida glabrata* (7%), *Candida* spp. (3%), *Candida krusei*, *Candida guilliermondii*, *Candida pelliculosa* (2%) e *Candida lusitaniae* (1%). Nos vários estudos, *Candida albicans* predomina sobre todas as demais espécies, sendo as espécies não *albicans* mais freqüentes a *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, sendo baixa a incidência de *Candida krusei* (ABI-SAID et al., 1997; PFALLER et al., 1998a; PFALLER et al., 1999; COLOMBO, 2000; BLUMBERG et al., 2001; VIUDES et al., 2002; TRICK et al., 2002; ALONSO-VALLE et al., 2003; ANTUNES et al., 2004; COLOMBO, 2004; AQUINO et al., 2005). Os dados obtidos quanto à distribuição das espécies de *Candida* está em conformidade com os trabalhos citados, inclusive a tendência clínica da predominância de *Candida parapsilosis* na população pediátrica e da *Candida glabrata* em adultos (COLOMBO e GUIMARÃES, 2003; PAPPAS et al., 2003; PASQUALOTTO et al., 2005). *Candida parapsilosis* tem capacidade de proliferar em soluções contendo glicose, de produzir biofilme e colonizar a pele e cateteres, sendo sua ocorrência grande em recém-nascidos, prematuros e internados em UTI. No presente estudo, 52% das crianças estavam internadas na UTI, justificando, portanto, a predominância da *Candida parapsilosis* nessa população devido aos freqüentes procedimentos invasivos realizados nesses pacientes. A predominância de *Candida glabrata* em pacientes adultos permanece inexplicada. Talvez represente uma maior colonização desse tipo de *Candida* em pacientes mais velhos, como refere Lockart et al. (1999), cujo estudo mostra que a colonização bucal aumentou em função da idade, principalmente após os sessenta anos, sendo *Candida glabrata* a segunda espécie mais freqüente após *Candida albicans*. No entanto, nesses mesmos trabalhos (ABI-SAID et al., 1997; PFALLER et al., 1998a; PFALLER et al., 1999; COLOMBO, 2000;

BLUMBERG et al., 2001; VIUDES et al., 2002; TRICK et al., 2002; ALONSO-VALLE et al., 2003; ANTUNES et al., 2004; COLOMBO, 2004; AQUINO et al., 2005) verifica-se que após o ano de 2000, a taxa de *Candida albicans* caiu abaixo de 50%, com o conseqüente aumento de espécies não *albicans*. As espécies não *albicans* estão bastante relacionadas com neoplasias hematológicas, neoplasias de órgãos sólidos e neutropenia. Nos achados em relação às patologias de base, a cirurgia do aparelho digestivo foi a entidade de base mais freqüente (35%); as neoplasias ocorreram em 25%, e a neutropenia esteve presente em apenas 10%. Esses fatores podem explicar a menor freqüência de espécies não *albicans* em relação aos outros estudos. Outro fator responsável pelo aumento das espécies não *albicans* é o uso generalizado do fluconazol desde os anos oitenta, para profilaxia de pacientes neutropênicos decorrente de quimioterapia, e o transplante de medula óssea (EGGIMANN, GARBINO e PITTET 2003a). No trabalho de Nguyen et al. (1996), dos pacientes que receberam fluconazol previamente, 76% dos isolados eram de *Candida* não *albicans*, com 26% de *Candida parapsilosis* e 21% de *Candida krusei*. Entre os que receberam anfotericina B, 68% eram de espécies diferente de *Candida albicans*, principalmente *Candida glabrata*. Abi-Said et al. (1997), constataram que nos pacientes com profilaxia com fluconazol a freqüência de *Candida glabrata* elevou-se de 9% para 29% e a de *Candida krusei* cresceu de 1% para 30%. Viudes et al. (2002), nos oito pacientes do estudo que receberam antifúngico previamente todos apresentaram *Candida* não *albicans*, sendo seis *Candida krusei*, uma *Candida glabrata* e uma *Candida parapsilosis*. No Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, talvez por tratar-se de um hospital público, ou porque as situações de risco para o desenvolvimento de candidemia não sejam conhecidas da comunidade médica, o uso profilático com fluconazol não é grande. Dos 100 episódios de candidemia, apenas em 12 houve uso prévio de antifúngicos e, destes, seis eram de *Candida albicans*, três de *Candida tropicalis*, dois de *Candida krusei*, e um de *Candida parapsilosis*. O pequeno número de pacientes neutropênicos com candidemia, a predominância de pacientes com doença cirúrgica e não neoplásica e o uso

não abusivo de fluconazol limitado a populações específicas como os neutropênicos são provavelmente os responsáveis pela menor incidência de *Candida não albicans* no estudo.

O aumento das infecções fúngicas deve-se ao aumento do número de pacientes expostos aos fatores de risco. No atual estudo predominaram o uso de antibióticos em 97% dos pacientes, presença de cateter venoso central em 77%, administração de bloqueador H<sub>2</sub> em 57%, nutrição parenteral total em 49%, internamento na UTI em 41%, administração de corticosteróide em 39%, cirurgia do aparelho digestivo em 35%, semelhante a outros estudos (ABI-SAID et al., 1997; NUCCI et al., 1998; LUNEL, MEIS e VOSS, 1999; COLOMBO, 2000; MACPHAIL et al., 2002; ALONSO-VALLE et al., 2003; LUZATTI et al., 2003; PAPAS et al., 2003; AQUINO et al., 2005). Eggimann, Garbino e Pittet (2003a) descrevem como fatores de risco independentes a colonização, o uso de antibióticos, a presença do cateter venoso central, a neutropenia e a nutrição parenteral total. A principal fonte das candidemias é a translocação da *Candida* spp, presente na microbiota do aparelho digestivo do paciente, para a corrente sangüínea (NUCCI e ANAÏSSIE, 2001; COLOMBO e GUIMARÃES, 2003), podendo ocorrer também a fonte exógena por meio das mãos colonizadas com *Candida* spp dos profissionais que cuidam do pacientes, soluções infundidas, cateteres vasculares em posição central, implante de próteses (PFALLER, 1996, COLOMBO e GUIMARÃES, 2003). Nos dados observados, assim como nos estudos similares, o uso de antibióticos é um dos mais freqüentes fatores que favorecem a colonização da microbiota intestinal, alterando o equilíbrio de microrganismos dessa região, eliminando bactérias suscetíveis e promovendo a proliferação de leveduras. A presença do cateter venoso central é risco por vários motivos: pode ser colonizado por *Candida* spp. durante a fungemia; permite uma comunicação entre a corrente sangüínea e o meio externo, onde os profissionais de saúde, ao manipular as conexões do cateter com as mãos colonizadas por *Candida* spp., podem introduzi-las na corrente sangüínea; na própria instalação do cateter *Candida* spp. pode ser introduzida no sangue através da pele colonizada do paciente; e, ainda, soluções infundidas pelo cateter

podem introduzir *Candida* spp na corrente sangüínea. A nutrição parenteral total oferece risco pela solução que está sendo infundida, pela necessidade de um cateter venoso central para infusão e por promover atrofia da mucosa intestinal, favorecendo a translocação. O bloqueador H<sub>2</sub>, usado para prevenção de hemorragia digestiva em pacientes criticamente enfermos e em ventilação mecânica, favorece, pela elevação do PH, a colonização por bactérias no estômago, na traquéia e nos brônquios, com posterior pneumonia, que leva ao uso de antibióticos (COOK et al., 1998), não constituindo portanto, um fator de risco direto para candidemia. A cirurgia do aparelho digestivo tem como risco principal a lesão da mucosa intestinal, fator este que vai facilitar a translocação em paciente previamente colonizado, mas também pela estase intestinal no estado pós-cirúrgico e, muitas veze, por uso de antibióticos e nutrição parenteral total. Os corticosteróides interferem com a resposta do hospedeiro por induzir a apoptose do linfócito T e diminuir a migração dos neutrófilos da corrente sangüínea. O internamento na UTI é fator de risco dos mais importantes, pois os pacientes são submetidos a várias das intervenções descritas acima e a outras como diálise, ventilação mecânica, dispositivos de monitorização hemodinâmica. A neutropenia, fator de risco independente, pois altera a defesa do hospedeiro contra infecções bacterianas e fúngicas e com incidência alta em trabalhos de populações apresentando neoplasia (ABI-SAID et al., 1997; NUCCI et al., 1998), teve uma freqüência baixa no presente estudo: dez casos, sete pacientes com leucemia aguda, um paciente com linfoma de Burkitt, um paciente com carcinoma embrionário de testículo e um paciente com neuroblastoma. Desses dez casos, três pacientes eram do transplante de medula óssea, todos com leucemia aguda. Essa baixa freqüência se deve ao fato de o estudo tratar da população geral do hospital e não de pacientes unicamente com neoplasia, e pela eficácia da profilaxia com fluconazol nos pacientes com leucemia aguda e transplante de medula óssea usado como rotina no serviço de hematologia do hospital durante o período deste estudo. Analisando os fatores de risco observados neste trabalho tanto o mecanismo endógeno como o exógeno contribuíram para as candidemias.

Dos 100 pacientes observados 51 foram analisados quanto à suscetibilidade ao fluconazol, itraconazol, 5-fluorocitosina, anfotericina B e voriconazol, e nestes foi verificado que três episódios de *Candida glabrata* apresentaram suscetibilidade dose-dependente ao fluconazol e resistência ao itraconazol, sendo que um desses apresentou também MIC de 1µg/ml para o voriconazol. Na única *Candida krusei* analisada, a suscetibilidade foi dose-dependente ao fluconazol, sendo sensível aos demais antifúngicos; e um episódio de *Candida pelliculosa* apresentou suscetibilidade dose-dependente ao itraconazol. Pfaller et al. (2002), em um estudo com 6.970 isolados em abrangendo países de todos os continentes, encontraram resistência de 3% e 7% para *Candida albicans* ao fluconazol e itraconazol, respectivamente, 15% e 9% para *Candida parapsilosis*, 2% e 42% para *Candida tropicalis*, 40% e 96% para *Candida glabrata* e 95% e 87% para *Candida krusei*. Em outro trabalho de Pfaller et al. (2003), com 1.586 episódios em países da América do Norte, América Latina, Europa, África e Ásia, em relação ao fluconazol constataram resistência para 1% das *Candida albicans*, 1% para *Candida tropicalis*, 7% para *Candida glabrata* e 44% para *Candida krusei*. Hazen et al. (2003), em 23.111 episódios, também em países da América do Norte, América Latina, Europa, África e Ásia, constataram resistência ao fluconazol para 1% de *Candida albicans*, 4% de *Candida parapsilosis*, 3,1% das *Candida tropicalis*, 18% das *Candida glabrata* e 70% das *Candida krusei*. Colombo et al. (2003), em 200 episódios, constataram resistência ao fluconazol em um isolado de *Candida glabrata* e em dois de *Candida krusei*. Antunes et al. (2004), em 120 episódios não constataram resistência ao fluconazol. Aquino et al. (2005), em 131 episódios constataram resistência ao fluconazol em quatro *Candida krusei*. Os resultados obtidos no atual estudo mostram uma grande suscetibilidade das *Candida* spp. aos antifúngicos, tendência esta semelhante em outros estudos nacionais, muito provavelmente porque o uso de fluconazol profilático não é intenso quanto o é na Europa e América do Norte. Os estudos nacionais foram conduzidos em hospitais públicos, podendo o uso não generalizado de fluconazol profilático não representar a realidade de hospitais privados, necessitando estudos nesse aspecto em particular.

O uso prévio de flucozanol no atual trabalho ficou restrito a 12 episódios: seis de *Candida albicans*, três de *Candida tropicalis*, dois de *Candida krusei* e um de *Candida parapsilosis*, sendo todas sensíveis ao fluconazol. Os resultados obtidos mostram que a resistência aos antifúngicos ainda não é um problema em nosso meio.

A maioria dos pacientes (68%) recebeu tratamento antifúngico, no entanto a mortalidade foi de 56%, semelhante aos dados de outros estudos nos quais ela foi de 40% a 60% (BLUMBERG et al., 2001; COLOMBO e GUIMARÃES, 2003; ALONSO-VALLE et al., 2003; PAPPAS et al., 2003). Isso significa que um fator prognóstico importante nesses pacientes é a gravidade da situação clínica. Outro fator prognóstico é a idade avançada (NUCCI et al., 1998; PITTET et al., 1997; LUZZATI et al., 2000; BLOT et al., 2002), sendo menor a mortalidade entre as crianças (PAPPAS et al., 2003; PASQUALOTTO et al., 2005) tendência esta com significância estatística no presente estudo ( $p=0,0132$ ). Esse fato se deve, entre outros fatores, ao maior número de infecções por *Candida parapsilosis* entre as crianças, sendo esta espécie de melhor prognóstico (PAPPAS et al., 2003; PASQUALOTTO et al., 2005). A infecção por *Candida glabrata* no estudo esteve presente em sete casos, todos adultos, e destes, seis evoluíram para óbito com  $p=0,0397$ , podendo representar, portanto, pior prognóstico a infecção por essa espécie de *Candida* (LUZZATI et al., 2000; BODEY et al., 2002; ALONSO-VALLE et al., 2003). Em relação ao tratamento, apesar de não ter sido constatada significância estatística ( $p= 0,2024$ ), houve uma pior evolução naqueles em que o tratamento não foi efetuado (LUZZATI et al., 2000; VIUDES et al., 2002; ALONSO-VALLE et al., 2003).

A evolução para o óbito nos pacientes internados na UTI foi de 73,8% ( $p=0,0022$ ), conforme o esperado, pois se trata de pacientes mais graves, com deficiência de funcionamento de órgãos, sendo mantidas suas funções vitais às custas de procedimentos invasivos, considerado um importante fator de pior prognóstico (LUZZATI et al., 2000; MACPHAIL et al., 2002).

Portanto, a infecção da corrente sanguínea por *Candida* spp é uma entidade com alta morbidade e mortalidade, piorando o prognóstico do paciente. Como o diagnóstico é um desafio, uma vez que os sinais clínicos são semelhantes às infecções por outros agentes e o melhor exame até o momento é a hemocultura, só positiva em 50% dos casos (LUZATI et al., 2000; BLOT et al., 2002; ALONSO-VALLE et al., 2003), é preciso que aqueles pacientes com quadro clínico grave, com fatores de risco para candidemia, sejam monitorizados com maior rigor. Sugerem-se culturas de vigilância em secreção respiratória, urina e fezes, com o cálculo do índice de colonização, e naqueles pacientes que atingirem o valor de 0,5 (EGGIMANN, GARBINO e PITTET, 2003a) que se prescreva um tratamento profilático com antifúngico uma vez que a colonização precede a infecção. Sugere-se, ainda, o tratamento empírico em pacientes com quadro infeccioso presente, com risco para candidemia e que não estão respondendo ao tratamento com antibióticos. Recomenda-se indicação criteriosa do cateter venoso central, uso de técnica cuidadosa na sua instalação e manipulação. É preciso diminuir a duração da antibioticoterapia. É necessário também, investimento em métodos diagnósticos mais sensíveis, específicos e acessíveis, visando diminuir a morbi-mortalidade dessa entidade.



## 6 CONCLUSÃO

- A incidência das candidemias no Hospital de Clínicas foi de 1,27 por 1.000 internações, correspondendo a 2,8% das infecções da corrente sanguínea, sendo, portanto, a oitava causa.
- *Candida albicans* foi a espécie mais frequente, seguida por *Candida tropicalis*.
- Uso de antibióticos, presença de cateter venoso central, uso de bloqueador H<sub>2</sub>, nutrição parenteral total, internamento na UTI, uso de corticosteróide e cirurgia do aparelho digestivo foram os principais fatores de risco.
- A maioria dos isolados de *Candida* testados foi sensível aos antifúngicos.

## REFERÊNCIAS

- ABI-SAID, D. et al. The Epidemiology of Hematogenous Candidiasis by Different Candida Species. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v.24, p.1122-1128, 1997.
- ALEXANDER, B. D. Diagnosis of Fungal Infection. New Technologies for Mycology Laboratory. **Transplant Infectious Diseases**, v.4, s.3, p.32-32, 2002.
- ALONSO-VALLE, H. et al. Candidemia in Tertiary Care Hospital: Epidemiology and Factors Influencing Mortality. **European Clinical Microbiology Infectious Diseases**, v.22, p.254-257, 2003.
- ANAISSE, E. J. et al. Predictors of Adverse Outcome in Cancer Patients with Candidemia. **The American Journal of Medicine**, v.104, p.238-245, 1998.
- ANG, B. S. P. et al. Candidemia from A Urinary Tract Source: Microbiological Aspects and Clinical Significance. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v.17, p.662-666, 1993.
- ANTONIADOU, A. et al. Candidemia in a Tertiary Care Cancer Center. In Vitro Susceptibility and its Association with Outcome of Initial Antifungal Therapy. **Medicine**, v.82, n.5, p.309-321, 2003.
- ANTUNES, A. G. V. et al. Candidemia in a Brazilian Tertiary Care Hospital: Species Distribution and Antifungal Susceptibility Patterns. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.46, n.5, p.239-241, 2004.
- AQUINO, V. R. et al. Prevalence, Susceptibility Profile for Fluconazole and Risk Factors for Candidemia in a Tertiary Hospital in Southern Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.9, n.5, p.411-418, 2005.
- BAR, W.; HECKER, H. Diagnosis of Systemic Candida Infections Patients of Intensive Care Unit. Significance of Serum Antigens and Antibodies. **Mycoses**, Berlin, v.45, p.22-28, 2002.
- BECKE-SAGUE, C. M.; JARVIS, W. R. and THE NATIONAL NOSOCOMIAL INFECTIONS SURVEILLANCE. The Secular Trends in The Epidemiology of Nosocomial Infections in The United States, 1980-1990. **Journal Infectious Diseases**, Chicago, v.167, p.1247-1251, 1993.
- BLOT, S. I. et al. Effects of Nosocomial Candidemia on Outcomes of Critically Ill Patients. **The American Journal of Medicine**, v.113, p.480-485, 2002.
- BLUMBERG, H. M. et al. Risk Factors for Candidal Blood Stream Infections in Surgical Intensive Care Unit Patients. The Nemis Prospective Multicenter Risk Factors for Candidal Bloodstream Infections in Surgical Intensive Care Unit Study. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v.33, n.2, p.177, July 15, 2001.
- BODEY, G. P. et al. The epidemiology of *Candida glabrata* and *Candida albicans* Fungemia in Immunocompromised Patients With Cancer. **The American Journal of Medicine**, v.112, p.380-385, 2002.

BURCHARD, K. W. Fungal Sepsis. **Infectious Disease Clinics of North America**, v.6, n.3, 1992.

CHAPMAN, R. L.; FAIX, R. G. Persistently Positive Cultures and Outcome in Invasive Neonatal Candidiasis. **Pediatrics Infectious Diseases Journal**, v.19, n.9, 2000.

CHEN, K. Y. et al. Pulmonary Fungal Infection. Emphasis on Microbiological Spectra, Patient Outcome, and Prognostic Factors. **Chest**, Northbrook, v.120, n.1, p.177-184, 2001.

CLARK, T. A.; HAJJEH, H. A. Recent Trends in The Epidemiology of Invasive Mycoses. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v.15, n.6, p.569-574, 2002.

COLE, G. T.; HALAWA, A. A.; ANAISSIE, E. J. The Role of Gastrointestinal Tract in Hematogenous Candidiasis: From The Laboratory to The Bedside. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v.22 (suppl 2), p.s73-s88, 1996.

COLOMBO, A. L. Epidemiology and Treatment of Hematogenous Candidiasis. A Brazilian Perspective. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v.4, n.3, p.113-118, 2000.

COLOMBO, A. L. et al. Susceptibility Profile of 200 Bloodstream Isolates of *Candida* spp. Collected from Brazilian Tertiary Care Hospitals. **Medical Mycology**, v.41, p.235-239, 2003.

COLOMBO, A. L. Epidemiology of Candidemia in Brazil: Results From a Prospective Multicenter Study. In: **III Fórum de Infecções Fúngicas na Prática Clínica- INFOCUS**. São Paulo, 2004.

COLOMBO, A. L.; GUIMARÃES, T. Epidemiology of Hematogenous Infections due to *Candida* spp. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.36, n.5, p.599-607, 2003.

COLOMBO, A. L.; NUCCI, M.; PARK, B. J.; NOUER, S. A.; ARTHINGTON-SKAGGS, B.; da MATTA, D. A.; WARNOCK, D.; MORGAN, J. Brazilian Network Candidemia Study. Epidemiology of candidemia in Brazil: a Nationwide Sentinel Surveillance of Candidemia in Eleven Medical Centers. **Journal of Clinical Microbiology**, v.44, n.8, p.2816-2823, 2006.

COOK, D. A Comparison of Sucralfate and Ranitidine for the Prevention of Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients Requiring Mechanical Ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. **The New England Journal of Medicine**, v.338, n.12, p.791-797, 1998.

DENNING, D. W.; KIBBLER, C. C.; BARNES, R. A. British Society for Medical Mycology Proposed Standards of Care for Patients with Invasive Fungal Infections. **The Lancet Infectious Diseases**, v.3, p.230-240, 2003.

DUPONT, H. et al. Predictive Factors of Mortality Due to Polimicrobial Peritonitis With *Candida* Isolation In Peritoneal Fluid in Critically Ill Patients. **Archives of Surgery**, v.137, p.1341-1346, 2002.

EDMOND, M. B. et al. Nosocomial Bloodstream Infections in United States Hospitals: A Three-Year Analysis. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v.29, p.239-244, 1999.

EDWARDS, J. E. Internatinal Conference for Development of a Consensus on The Management and Prevention of Severe Candidal Infectious. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v.25, p.43-59, 1997.

EGGIMANN, P.; GARBINO, J.; PITTET, D. Epidemiology of Candida Species Infections in Critically ill Non-immunosuppressed Patients. **The Lancet Infectious Diseases**, London, v.3, p.685-702, Nov. 2003a.

\_\_\_\_\_. Management of Candida Species Infections in Critically ill Patients. **The Lancet Infectious Diseases**, London, v.3, p.772-785, Dec. 2003b.

HADLEY, S. et al. Candidemia as a Cause and Multiple Organ Failure in Non-immunocompromised Patients. **Critical Care Med**, Baltimore, v.30, n.8, p.1808-1814, 2002.

HAJJEH, R. A. et al. Incidence of Bloodstream Infectious Due to *Candida* Species and in Vitro Susceptibilities of Isolates Collected from 1998-2000 in a Population-Based Active Surveillance Program. **Journal of Clinical Microbiology**, v.2, n.4, p.1519-1527, 2004.

HAZEM, K. C. et al. Comparison of Susceptibility of *Candida* spp. To Fluconazole and Voriconazole in a 4-Yara Global Evaluation Using Disk Diffusion. **Journal of Clinical Microbiology**, v.41, n.12, p.5623-5632, 2003.

HOSPENTHAL, D. R.; MURRAY, C. K.; RINALDI, M. G. The role of Suceptility in The Therapy of Candidiasis. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v.48, p.153-160, 2004.

HOTCHKISS, R. S.; KARL, I. The Pathophyology and Treatment of Sepsis. **The New England Journal of Medicine**, v.348, p.138-150, 2003.

HUGHES, S. W. T. et al. Guidelines for Use In Neutropenic Patients With Cancer. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v.34, p.730-751, 2002.

JARVIS, W. R. Epidemiology of Nosocomial Fungal Infections with Emphasis on Candida Species. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v.20, p.1526-1530, 1995.

KAO, A. S. et al. The Epidemiology of Candidemia in Two United States Cities: Results of a Population-Based Active Surveillance. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v.29, p.1164-1170, 1999.

KAUFFMAN, C. A. et al. and The National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAD) Mycoses Study Group. Prospective Multicenter Sueveillance Study of Funguria In Hospitalized Patients. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v.30, p.14-18, 2000.

KHATIB, R. et al. Faecal Fungal Flora in Healthy Volunteers and Inpatientes. **Mycoses**, v.44, n.5, p.151-156, 2001.

KONTOYIANNIS, D. P. et al. Pulmonary Candidiasis in Patients with Cancer: An Autopsy Study. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v.34, p.400-4003, 2002.

LOCKART, S. R. et al. Natural Defenses Against Colonization Breakdown in the Oral Cavities of the Elderly **Journal of Dental Research**, v.78, n.4, p.857-868, 1999.

LUNDESTRON, T.; SOBEL, J. Nosocomial Candiduria. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v.32, n.11, p.1602, 2001.

LUNEL, F. M. V.; MEIS, J. F. G. M.; VOSS, A. Nosocomial Fungal Infections. **Diagnostic Microbiology Infectious Diseases**, New York, v.34, p.213-220, 1999.

LUZZATI, R. et al. Nosocomial Candidemia in Non-Neutropenic Patients at an Italian Tertiary Care Hospital. **European Journal Microbiology Infectious Diseases**, v.19, p.602-607, 2000.

MACDONALD, L.; BAKER, C.; CHENOWETH, C. Risk Factors for Candidemia in a Children's Hospital. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v.26, p.642-645, 1998.

MACPHAIL, G. L. P. et al. Epidemiology, Treatment and Outcome of Candidemia: a Five-year at Three Canadian Hospitals. **Mycoses**, Berlin, v.45, p.141-145, 2002.

MALANI, P. N. et al. Trends in Causing Fungemia in a Tertiary Care Medical Centre Over 12 Years. **Mycoses**, Berlin, v.44, p.446-449, 2001.

MARTIN, G. S. et al. The Epidemiology of Sepsis in The United States from 1979 through 2000. **The New England Journal of Medicine**, v.348, p.1546-1554, 2003.

MERMEL, L. A. et al. Guidelines of Intravascular Catheter-Related Infections. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v.32, n.9, p.1249, 2001.

MING-FANG, C. et al. Distribution and Antifungal Susceptibility of *Candida* Species Causing Candidemia from 1996-1999. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v.48, p.33-37, 2004.

MORA-DUART, J. et al. For The Caspofungin Invasive Candidiases Study Group. Comparison of Caspofungin and Anphoterecin B for Invasive Candidiases. **New England Journal of Medicine**, Boston, v.347, n.25, Dec. 19, 2002.

MYLONAKIS, E.; CALDERWOOD, S. B. Infective Endocarditis in Adults. **New England Journal of Medicine**, Boston, v.345, n.18, p.1318-1330, Nov. 1, 2001.

NGUYEN, M. H. et al. The Changing Face of Candidemia: Emergence of Non- *Candida albicans* Species and Antifungal Resistance. **The American Journal of Medicine**, v.100, p.617-623, 1996.

NUCCI, M. et al. Risk Factors for Death Among Cancer Patients with Fungemia. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v.27, p.107-111, 1998.

NUCCI, M.; ANAÏSSIE, E. Revisiting the Source of Candidemia: Skin or Gut? **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v.33, p.1959-1967, 2001.

NUCCI, M.; COLOMBO, A. L. Risk Factors for Breakthrough Candidemia. **European journal Microbiology Infectious Diseases**, v.21, p.209-211, 2002.

O'SHAUGHNESSY, E. M.; SHEA, Y. M.; WITEBSKY, F. G. Laboratory Diagnosis of Invasive **Mycoses**. *Infectious Disease Clinics of North America*, v.17, p.135-158, 2003.

PAPPAS, P. G. et al. For The NIAID Mycoses Study Group. A Prospective Observational Study of Candidemia. Epidemiology, Therapy, and Influences on Mortality in Hospitalized Adult and Pediatric Patients. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v.37, p. 634-643, Sep. 1, 2003.

\_\_\_\_\_. Guidelines for Treatment of Candidiasis. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v.38, p.161-189, 2004.

PASQUALOTTO, A. C. et al. A 9-year Study Comparing Risk Factors and the outcome of Pediatrics and Adults with Nosocomial Candidemia. **Mycopathologia**, v.160, p.111-116, 2005.

PATTERSON, T. F. Approaches to Fungal Diagnosis in Transplantation, **Transplant Infectious Disease**, v.1, p.262-272, 1999.

\_\_\_\_\_. Early Use of Antifungal Therapy in High-Risk Patients. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v.15, n.6, p.561-563, 2002.

PFALLER, M. A. Epidemiology of Fungal Infections: The Promise of Molecular Typing. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v.20, p.1535-1539, 1995.

\_\_\_\_\_. Nosocomial Candidiasis; Emerging Species, Reservoirs, and Modes of Transmission. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v.22, s.2, p.94-98, 1996.

\_\_\_\_\_. Nosocomial Candidiasis: Emerging Species, Reservoirs, and Modes of Transmission. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v.22 (suppl 2) p.s89-s94, 1996.

PFALLER, M. A. et al. and THE SCOPE PARTICIPANT GROUP. National Surveillance of Nosocomial Blood Stream Infection due to *Candida* Other than *Candida albicans*: Frequency of Occurrence and Antifungal Susceptibility In The Scope Program. **Diagnostic Microbiology Infectious Diseases**, New York, v.30, p.121-129, 1998a.

PFALLER, M. A. et al. National Epidemiology of Mycoses: A Multicenter Study of Strain Variation and Antifungal Susceptibility Among Isolates of *Candida* Species. **Diagnostic Microbiology Infectious Diseases**, New York, v.31, p.289-296, 1998b.

\_\_\_\_\_. For The SENTRY Participant Group (Europe). International Surveillance of Blood Stream Infections due to *Candida* Species in The European SENTRY Program: Species Distribution and Antifungal Susceptibility Including Investigational Triazole Echinocandin Agents. **Diagnostic Microbiology Infectious Diseases**, New York, v.35, p.19-25, 1999.

\_\_\_\_\_. In Vitro of Ravuconazole and Voriconazole Compared with Those Of Four Approved Systemic Antifungal Agents against 6970 Clinical Isolates of *Candida* spp. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.46, n.6, p.1723-1727, 2002.

\_\_\_\_\_. Activities of Fluconazole and Voriconazole against 1586 Recent Clinical Isolates of *Candida* Species Determined by Broth Microdilution, Disk Diffusion, and Etest Methods: Report from The ARTEMIS global Antifungal Susceptibility Program, 2001. **Journal of Clinical Microbiology**, v.41, n.4, p.1440-1446, 2003.

PITTEP, D. et al. Microbiological Factors Influencing of Nosocomial Bloodstream Infections: A 6 –Year Validated, Population-Based Model. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v.24, p.1068-1078, 1997.

PULIMOOD, S. et al. Polimicrobial Candidemia. **Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases**, New York, v.44, p.353-357, 2002.

RELLO, J. et al. The Role of *Candida* sp Isolated From Broncoscopic Samples in Nonneutropenic Patients. **Chest**, Northbrook, v.114, n.1. p.146-149, 1998.

REX, J. H. et al. Defining Opportunistic Invasive Infections in Immunocompromised Patient With Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplants: An International Consensus. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v.34, n.8, Jan. 1, 2002.

SAMRA, Z. et al. Changing Distribution of *Candida* Species Isolated from Sterile and Nonsterile Sites in Israel. **European Journal of Microbiology Infectious Diseases**, v.21, p.542-545, 2002.

SOBEL, J. D. et al. and The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. Candiduria: A Randomized, Double-Blind Study of Treatment with Fluconazole and Placebo. **Clinical Infectious Diseases**, v.30, p.19-24, 2000.

STAMOS, J. K.; ROWLEY, A. H. Candidemia in Pediatric Population. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v.20, p.571-575, 1995.

TRICK, E. W. et al. And The National Nosocomial Infections Surveillance System Hospitals. Secular Trends of Hospital Candidemia Among Intensive Care Unit Patients in The United States during 1989-1999. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v.35, p.627-630, 2002.

VINCENT, J. L. et al. FOR The EPIC International 66Advisory Commite. The Prevalence of Nosocomial Infection in Intensive Care Units in Europe. **Journal of the American Medical Association**, v.274, n.8, p.639-644, 1995.

VISCOLI, C. et al. And the Invasive Fungal Group of the EORTC. Candidemia in Cancer Patients: A Prospective, Multicenter Surveillance Study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v.28, p.1071-1079, 1999.

VIUDES, A. et al. Candidemia at a Tertiary-Care Hospital: Epidemiology, Treatment, Clinical Outcome and Risk Factors for Death. **European Journal of Microbiology Infectious Diseases**, v.21, p.767-774, 2002.

WENZEL, R. P. Nosocomial Candidemia: Risk Factors and Attributable Mortality. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v.20, p.1531-1534, 1995.

WINGARD, J. R. Importance of Species Other Than *Candida albicans* as Pathogens in Oncology Patients. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v.20, p.115-125, 1995.

**APÊNDICE 1**  
**FICHA CLÍNICA DOS PACIENTES COM CANDIDEMIA**

PACIENTE \_\_\_\_\_

REGISTRO NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UFPR \_\_\_\_\_

**1. INFORMAÇÃO DEMOGRÁFICA**

Sexo \_\_\_\_\_

Idade \_\_\_\_\_

**2. INFORMAÇÃO MICROBIOLÓGICA**

Data da candidemia \_\_\_\_\_

(dd.mm.aaaa)

Espécie

- |   |                                      |
|---|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> albicans       | <input type="checkbox"/> sp          |
| <input type="checkbox"/> glabrata       | <input type="checkbox"/> krusei      |
| <input type="checkbox"/> tropicalis     | <input type="checkbox"/> pelliculosa |
| <input type="checkbox"/> lusitaniae     | <input type="checkbox"/> famata      |
| <input type="checkbox"/> parapsilosis   | <input type="checkbox"/> Outra       |
| <input type="checkbox"/> guilliermondii |                                      |

NOS 14 DIAS ANTES DA CANDIDEMIA INCIDENTE, HAVIA

Outros sítios com *Candida*?

- Não                       Sim

Outro isolamento

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Pele                | <input type="checkbox"/> Vagina         |
| <input type="checkbox"/> Fezes               | <input type="checkbox"/> Urina          |
| <input type="checkbox"/> Oral ou nasofaringe | <input type="checkbox"/> Liq peritoneal |
| <input type="checkbox"/> Trato respiratório  | <input type="checkbox"/> Abscesso       |
| <input type="checkbox"/> Gastrointestinal    | <input type="checkbox"/> Cateter        |

ATÉ 30 DIAS DEPOIS DA CANDIDEMIA INCIDENTE, HOUE

Outra hemocultura positiva para *Candida*

Data da 2.<sup>a</sup> Hemocultura positiva para *Candida*



### 3. INFORMAÇÃO SOBRE HOSPITALIZAÇÃO

Unidade de internação

- ( ) Clínica médica  
 ( ) Cirurgia  
 ( ) Pediatria  
 ( ) Gineco-Obstetrícia  
 ( ) UTI  
 ( ) Emergência

Se o paciente estava em UTI

- ( ) Geral (clínica e cirúrgica)  
 ( ) Neonatal  
 ( ) Pediátrico

Nas 72 horas precedentes o paciente tinha sido transferido de outro hospital?

### 4. HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA (nos 3 meses antes da candidemia incidente)

Neoplasia

- ( ) Hematológica  
 ( ) Tumor sólido

HIV/AIDS

- ( ) Não  
 ( ) Sim  
 ( ) Desconhecido

**Doença cardíaca**

- ( ) Não  
 ( ) Sim  
 ( ) Desconhecido

**Doença pulmonar**

- ( ) Não  
 ( ) Sim  
 ( ) Desconhecido

**Doença hepática**

- ( ) Não  
 ( ) Sim  
 ( ) Desconhecido

**Cirrose**

- ( ) Sem doença hepática  
 ( ) Não  
 ( ) Sim  
 ( ) Desconhecido

**Diabetes**

- ( ) Não  
 ( ) Sim  
 ( ) Desconhecido

**Usa insulina**

- ( ) Sem diabetes  
 ( ) Não  
 ( ) Sim  
 ( ) Desconhecido

**Insuficiência renal**

- ( ) Não  
 ( ) Sim  
 ( ) Desconhecido

**Insuf. renal crônica**

- ( ) Sem insuf. renal  
 ( ) Não  
 ( ) Sim  
 ( ) Desconhecido

**Diálise crônica**

- ( ) Não  
 ( ) Sim  
 ( ) Desconhecido

**Doença autoimune**

- ( ) Não  
 ( ) Sim  
 ( ) Desconhecido

**Imunossupressão**

- ( ) Sem d. autoimune  
 ( ) Não  
 ( ) Sim  
 ( ) Desconhecido

**Doença neurológica**

- ( ) Não  
 ( ) Sim  
 ( ) Desconhecido

Se foi submetido a mais de uma cirurgia nos últimos 3 meses, indique

**Cirurgia**

- ( ) Não  
 ( ) Abdominal  
 ( ) Cardiorácica  
 ( ) Genitourinária  
 ( ) Ginecológica  
 ( ) Neurológica  
 ( ) Ortopédica  
 ( ) Trauma  
 ( ) Vascular  
 ( ) Não sei

**Cirurgia 2**

- ( ) Não  
 ( ) Abdominal  
 ( ) Cardiorácica  
 ( ) Genitourinária  
 ( ) Ginecológica  
 ( ) Neurológica  
 ( ) Ortopédica  
 ( ) Trauma  
 ( ) Vascular  
 ( ) Não sei

**Queimadura**

- ( ) Não  
 ( ) Sim  
 ( ) Desconhecido

**Superfície queimada**

\_\_\_\_\_

**Mucosite**

- ( ) Não  
 ( ) Sim  
 ( ) Desconhecido

**Neutropenia prévia (<500)**

- ( ) Não  
 ( ) Sim  
 ( ) Desconhecido

**Neutropenia prolongada (>10d)**

- ( ) Não  
 ( ) Sim

**Neutropenia profunda (<100/mm<sup>3</sup>)**

- ( ) Não  
 ( ) Sim

**Internação prévia**

- ( ) Não  
 ( ) Sim

**5. INFORMAÇÕES CLÍNICAS – PARA A DATA DA CANDIDEMIA INCIDENTE**

(registrar se o paciente tinha algum destes fatores nas 24 horas antes da colheita da hemocultura da candidemia incidente)

Ventilação mecânica

- ( ) Não  
 ( ) Sim  
 ( ) Desconhecido

Nutrição

- ( ) Não  
 ( ) Nutrição parenteral total  
 ( ) NP parcial  
 ( ) Lipídio  
 ( ) Desconhecido

Diálise nas 72 horas antes da candidemia

- ( ) Não  
 ( ) Sim

NAS 72 HORAS ANTES DA CANDIDEMIA O PACIENTE TINHA:

Neutropenia (<500/mm<sup>3</sup>)

- ( ) Não  
 ( ) Sim

**6. HISTÓRIA DE MEDICAÇÃO. Até 14 dias antes da candidemia incidente, o paciente tinha recebido:**

<b>Antibiótico</b>		<b>Corticóide</b>	<b>Outra droga imunossupressora</b>
<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> 5 a 6	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não
<input type="checkbox"/> 1 a 2	<input type="checkbox"/> 7 ou mais	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Sim
<input type="checkbox"/> 3 a 4	<input type="checkbox"/> Desconhecido	<input type="checkbox"/> Desconhecido	<input type="checkbox"/> Desconhecido

<b>Quimioterapia</b>	<b>Anti-retroviral</b>	<b>Bloqueador H2</b>
<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não
<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Sim

<b>Antifúngico prévio</b>	<b>Razão para uso de antifúngico</b>
<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não
<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Profilático ou empírico
<input type="checkbox"/> Desconhecido	<input type="checkbox"/> Tratamento de outra infecção fúngica
	<input type="checkbox"/> Desconhecido

**Se estava usando antifúngico prévio, qual antifúngico?**

<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Itraconazol	<input type="checkbox"/> Outro
<input type="checkbox"/> Anfo B	<input type="checkbox"/> Voriconazol	<input type="checkbox"/> Estudo cego
<input type="checkbox"/> Ambisome	<input type="checkbox"/> Posaconazol	<input type="checkbox"/> Desconhecido
<input type="checkbox"/> Abelcet	<input type="checkbox"/> Caspofungina	
<input type="checkbox"/> Amphocyl	<input type="checkbox"/> 5 FC	
<input type="checkbox"/> Fluconazol	<input type="checkbox"/> Micafungina	

ATÉ 30 DIAS DEPOIS DA CANDIDEMIA INCIDENTE, O PACIENTE RECEBEU ALGUM

**Tratamento**

<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Itraconazol	<input type="checkbox"/> Outro
<input type="checkbox"/> Anfo B	<input type="checkbox"/> Voriconazol	<input type="checkbox"/> Estudo cego
<input type="checkbox"/> Ambisome	<input type="checkbox"/> Posaconazol	<input type="checkbox"/> Desconhecido
<input type="checkbox"/> Abelcet	<input type="checkbox"/> Caspofungina	
<input type="checkbox"/> Amphocyl	<input type="checkbox"/> 5 FC	
<input type="checkbox"/> Fluconazol	<input type="checkbox"/> Micafungina	

Data do início do tratamento \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Data do fim do tratamento \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

**7. INFORMAÇÕES SOBRE A EVOLUÇÃO.**

Até 30 dias depois do episódio candidemia.

Alta

Não  
 Sim

Óbito

Não  
 Sim

Data do óbito \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

## ANEXO 1

## SUSCEPTIBILIDADE DOS ISOLADOS DE CANDIDA AOS ANTIFÚNGICOS

Coleta	Nº LEMI	ID LEMI	Anfo-B	Fluco	Itra	5FC	Vorico
24/2/2003	5879-A	<i>C. albicans</i>	0,25	0,5	0,03	0,5	0,03
2/3/2003	5879-B	<i>C. albicans</i>	0,5	0,25	0,03	0,125	0,03
5/3/2003	5879-C	<i>C. albicans</i>	0,5	0,25	0,03	0,125	0,03
13/3/2003	5963	<i>C. glabrata</i>	1	8	0,125	0,25	0,125
13/3/2003	5962	<i>C. parapsilosis</i>	1	2	0,06	2	0,03
20/3/2003	5964	<i>C. tropicalis</i>	0,5	0,25	0,03	1	0,03
31/3/2003	6035	<i>C. albicans</i>	0,5	0,25	0,03	0,5	0,03
9/4/2003	6033-A	<i>Pichia anomala (C. pelliculosa)</i>	0,5	2	0,03	0,125	0,06
14/4/2003	6033-B	<i>Pichia anomala (C. pelliculosa)</i>	0,5	2	0,03	0,125	0,06
10/4/2003	6034	<i>C. albicans</i>	1	0,125	0,03	0,125	0,03
21/4/2003	6036	<i>C. tropicalis</i>	0,25	2	0,125	0,5	0,06
17/6/2003	6298	<i>C. albicans</i>	0,5	0,125	0,03	0,125	0,03
15/6/2003	6300	<i>C. tropicalis</i>	0,5	0,5	0,03	0,125	0,06
18/6/2003	6299	<i>C. tropicalis</i>	0,5	0,5	0,03	0,125	0,03
20/6/2003	6301	<i>C. tropicalis</i>	1	0,25	0,03	0,125	0,03
23/6/2003	6302	<i>C. tropicalis</i>	1	0,25	0,03	0,125	0,03
25/8/2003	6700	<i>C. albicans</i>	0,25	0,5	0,03	0,5	0,03
25/8/2003	6702	<i>C. glabrata</i>	0,5	8	0,125	0,125	0,06
22/9/2003	6802A	<i>C. albicans</i>	0,25	0,5	0,03	0,25	0,03
	6802B	<i>C. parapsilosis</i>	1	0,5	0,06	0,5	0,06
14/10/2003	7009	<i>C. albicans</i>	0,5	0,25	0,03	0,25	0,03
20/10/2003	7010	<i>C. albicans</i>	0,5	0,125	0,03	0,125	0,03
18/10/2003	7008	<i>C. parapsilosis</i>	1	2	0,125	0,25	0,03
31/10/2003	7094	<i>C. albicans</i>	0,25	0,5	0,03	0,25	0,03
11/10/2003	7541	<i>C. tropicalis</i>	0,5	8	0,125	0,25	0,25
6/11/2003	7542	<i>C. albicans</i>	0,25	0,5	0,03	0,125	0,03
2/12/2003	7421	<i>C. parapsilosis</i>	0,5	2	0,03	0,125	0,03
1/12/2003	7422	<i>C. albicans</i>	0,25	0,5	0,03	0,5	0,03
3/10/2003	8545	FILAMENTOSO					
28/1/2004	7918	<i>C. albicans</i>	0,25	0,5	0,03	0,5	0,03
2/9/2003	7919	<i>C. tropicalis</i>	1	0,5	0,125	0,5	0,03
13/9/2003	7920	<i>C. tropicalis</i>	0,25	1	0,06	0,125	0,03
6/2/2004	8549	<i>C. albicans</i>	1	0,25	0,06	0,25	0,06
16/2/2004	8550	<i>C. albicans</i>	1	0,25	0,06	0,25	0,06
24/1/2004	7921	<i>C. albicans</i>	0,5	0,125	0,03	0,5	0,03
31/12/2003	8551	<i>C. glabrata</i>	1	32	4	0,25	0,06
27/11/2003	7922	<i>C. albicans</i>	0,25	0,5	0,03	4	0,03
16/3/2004	7923	<i>C. albicans</i>	0,125	0,5	0,03	1	0,03
26/2/2004	8554	<i>C. albicans</i>	0,5	0,5	0,06	0,125	0,03
25/12/2003	7956	<i>C. parapsilosis</i>	0,5	2	0,125	1	0,03
7/4/2004	8556	<i>Pichia anomala</i>	0,5	4	0,5	0,125	0,03
15/4/2004	8557	<i>C. albicans</i>	0,5	0,25	0,03	0,125	0,03
28/4/2004	8558	<i>C. glabrata</i>	0,5	16	1	0,125	1
18/5/2004	8559	<i>C. parapsilosis</i>	0,5	1	0,03	0,125	0,03
28/5/2004	8560	<i>C. albicans</i>	0,5	0,125	0,03	2	0,03
17/6/2004	8561	<i>C. albicans</i>	0,5	0,5	0,03	0,25	0,03
26/6/2004	8562	<i>C. albicans</i>	0,5	0,25	0,03	0,25	0,03
3/8/2004	8563	<i>C. tropicalis</i>	1	0,5	0,06	0,125	0,06
9/8/2004	8564	<i>C. krusei</i>	1	16	0,03	4	0,125
20/9/2004	9117A	<i>C. parapsilosis</i>	0,5	2	0,125	0,125	0,03
22/9/2004	9117B	<i>C. parapsilosis</i>	1	8	0,5	0,125	0,25
30/9/2004	9117C	<i>C. parapsilosis</i>	1	0,5	0,03	0,25	0,03
18/10/2004	9118A	não ID	0,25	2	0,125	0,125	0,03
1/11/2004	9118B	<i>C. albicans</i>	1	0,125	0,03	0,25	0,03
5/11/2004	9118C	<i>C. albicans</i>	0,5	0,125	0,03	0,25	0,03
9/11/2004	9118D	<i>C. albicans</i>	0,5	0,125	0,03	0,25	0,03
11/11/2004	9118E	<i>C. albicans</i>	0,5	0,125	0,03	0,25	0,03
15/11/2004	9118F	<i>C. albicans</i>	0,25	0,125	0,03	0,25	0,03
19/10/2004	9119	<i>C. albicans</i>	0,25	0,25	0,03	0,125	0,03
22/10/2004	9120	<i>C. albicans</i>	0,5	0,25	0,03	0,125	0,03
13/10/2004	9121	<i>C. glabrata</i>	0,25	16	1	0,125	0,25
5/10/2004	9122	<i>C. tropicalis</i>	0,5	0,25	0,03	0,125	0,03
9/11/2004	9123	<i>C. albicans</i>	0,5	0,25	0,03	0,125	0,03
18/11/2004	9124	<i>C. albicans</i>	0,25	0,25	0,03	0,125	0,03
22/11/2004	9125	<i>C. albicans</i>	0,25	0,25	0,03	0,125	0,03
29/10/2004	9126	<i>C. albicans</i>	0,5	0,125	0,03	0,125	0,03

# 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](#)