

Thaís Guimarães

**AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA E MICROBIOLÓGICA
DAS INFECÇÕES HEMATOGENICAS POR *Candida* spp.
NA POPULAÇÃO IDOSA.**

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

São Paulo

2009

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

Thaís Guimarães

**AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA E MICROBIOLÓGICA
DAS INFECÇÕES HEMATOGENICAS POR *Candida* spp.
NA POPULAÇÃO IDOSA.**

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

Orientador:

Prof. Dr. Arnaldo Lopes Colombo.

São Paulo
2009

Guimarães, Thaís

Avaliação epidemiológica, clínica e microbiológica das infecções hematogênicas por *Candida* spp. na população idosa /

Thaís Guimarães. – São Paulo, 2009.

xvi, 115f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Infectologia.

Título em inglês: Epidemiological, clinical and microbiological evaluation of bloodstream infections by *Candida* spp. in the elderly.

1. *Candida*. 2. Candidíase. 3. Fungemia. 4. Epidemiologia. 4. Idosos.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO.
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA.**

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECTOLOGIA

Chefe do Departamento:

Prof. Dr. Ângelo Amato Vincenzo de Paolo.

Chefe da Disciplina de Infectologia:

Prof. Dr. Eduardo Alexandrino Sérvolo de Medeiros.

Coordenador do Curso de Pós-graduação:

Prof. Dr. Ricardo Sobhie Diaz.

Este estudo foi desenvolvido no Laboratório Especial de Micologia Médica, da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, aprovado pelo Comitê de Ética (processo número 1436/07).

Thaís Guimarães

**AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA E MICROBIOLÓGICA
DAS INFECÇÕES HEMATOGENICAS POR *Candida* spp.
NA POPULAÇÃO IDOSA.**

Presidente da banca:

BANCA EXAMINADORA

Dedicatória

*Aos meus pais Nilton e Victória
pelo amor incondicional que sempre me dedicaram.*

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Arnaldo Lopes Colombo pela orientação deste trabalho e pelas oportunidades oferecidas que me introduziram no mundo dos fungos com quem muito aprendi e agradeço pela convivência e amizade.

Aos amigos do Laboratório Especial de Micologia Médica (LEMI) Analy Salles de Azevedo Melo, Carolina de Azevedo, Cledja Amorim, Débora Geiger, Edméia Maria de Oliveira, Guilherme Chaves, Leila Paula de Almeida Monfardini, Patrício Godoy, Sarah Santos Gonçalves, Thelma Alves, Thomas Chagas Neto, Viviane Reis e aos demais colegas pela valiosa colaboração microbiológica, essencial para a realização deste estudo, e pelo convívio alegre e divertido.

Ao amigo Daniel Archimedes da Matta pela realização dos testes de sensibilidade, por sua amizade sincera e por seu exemplo de perseverança e bondade.

Aos amigos doutores Anna Karenine B. Cunha, Patrícia Rady, Ligia Raquel Ferreira Brito, Robert Crespo Rosas, Heverton Zambrini e Vinicius Ponzio pela prestimosa colaboração na coleta dos dados dos estudos de vigilância.

As funcionárias do LEMI Miriam, Rosângela, Josely, Mara, Josiane, Mariane, Maria e Fátima pela ajuda e pela convivência diária.

Aos Professores da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal de São Paulo pelo apoio desde o mestrado e pela contribuição para o meu desenvolvimento profissional.

Aos médicos e funcionários do Serviço de Moléstias Infecciosas do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo pela grande contribuição na minha formação pessoal e profissional e por serem a minha segunda família.

As funcionárias do Setor de Microbiologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo Nivia, Julia, Vanda, Sueli, Anne, Silmara, Fátima e Isabel pela

inestimável colaboração em separar, guardar e avisar das cepas dos casos de candidemia, sem o qual este e outros trabalhos não teriam sido possíveis.

As doutoras Elisa Kusano e Nair Hosino, também do Setor de Microbiologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, pela amizade e pelo total apoio a este trabalho.

Ao Prof. Dr. João Silva de Mendonça, por seu exemplo de sabedoria e serenidade, pelo apoio e confiança e pela inquestionável contribuição na minha formação pessoal e profissional.

Ao Prof. Dr. Guido Carlos Levi, pela ajuda e incentivo durante todos estes anos de convivência.

Ao Dr. Juvencio José Duailibe Furtado, o primeiro professor de Moléstias Infecciosas, que me fez gostar e seguir esta área da Medicina e por quem tenho enorme apreço e carinho por seu exemplo de caráter e justiça.

As minhas amigas e companheiras de jornadas, enfermeiras dos Serviços de Controle de Infecção Hospitalar que comigo trabalharam e/ou trabalham Rosana B. Diaz, Miriam Serpi Borini, Ângela Simeone Godoy Levatte, Elaine Neves Miyake, Vanessa Ferreira da Costa, Graciana Maria de Moraes, Elaine Irineu Fernandes e, especialmente, Maria de Lourdes do Nascimento pela amizade sincera e fiel e pelo companheirismo de todas as horas.

Aos meus amigos queridos da XXIV Turma da Faculdade de Ciências Médicas de Santos que me acompanham há anos na carreira profissional e na vida cotidiana, pela amizade sempre presente e fiel.

Aos meus amigos irmãos Dr. Álvaro de Azevedo Ferreira, Dr. José Carlos Gaspar Jr e Dr. Ruben Ribeiro Penteado por estarem sempre comigo.

Aos pacientes, idosos ou não, que permitiram a realização deste trabalho.

As minhas crianças queridas Sophia, Rafaela e Carolina.

Sumário

Dedicatória.....	v
Agradecimentos.....	vi
Lista de quadros.....	x
Lista de gráficos.....	xi
Lista de tabelas.....	xiii
Resumo.....	xv
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Importância de candidemia nos hospitais terciários.....	2
1.2 Candidemia em pacientes idosos.....	6
1.3 Abordagem clínica de candidemia em idosos: desafios terapêuticos e fatores prognósticos.....	15
2. OBJETIVOS.....	19
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	21
3.1 Desenho do Estudo.....	22
3.2 Caracterização dos Hospitais.....	22
3.3 Critérios de Inclusão.....	24
3.4 Caracterização Clínica e Epidemiológica dos Pacientes.....	24
3.4.1 Informação Demográfica.....	25
3.4.2 Informação Microbiológica.....	25
3.4.3 Informação sobre Hospitalização.....	25
3.4.4 História Patológica Progressiva.....	25
3.4.5 Candidíase Neonatal e no Lactente.....	26
3.4.6 Informações Clínicas.....	26
3.4.7 Informação sobre Cateteres.....	27
3.4.8 História de Medicação.....	27
3.4.9 Informação sobre a Evolução.....	28
3.5 Caracterização Microbiológica das Amostras de <i>Candida</i> sp.....	28
3.5.1 Coleta e Processamento de Culturas.....	28
3.5.2 Identificação das Espécies de Leveduras.....	29
3.5.3 Avaliação do Perfil de Sensibilidade das Amostras.....	29
3.5.4 Análise dos resultados das CIMs.....	30
3.6 Análise Estatística do Banco de Dados e Determinação dos Fatores Prognósticos de Candidemia.....	30

4. RESULTADOS	32
4.1 Características gerais da população.	33
4.2 Apresentação clínica dos casos de candidemia.	36
4.3 Distribuição das espécies de <i>Candida sp.</i>	39
4.4 Teste de sensibilidade aos triazólicos (fluconazol e voriconazol).	45
4.5 Terapêutica.	49
4.6 Evolução.....	50
4.7 Fatores prognósticos.....	59
4.7.1 Fatores prognósticos dos adultos jovens.	59
4.7.2 Fatores prognósticos dos idosos.	61
5. DISCUSSÃO	64
6. CONCLUSÕES	82
7. ANEXOS	84
8. REFERÊNCIAS	105
Abstract	

Lista de quadros

Quadro 1. Características populacionais e porcentagem de idosos em estudos de vigilância realizados nos últimos 10 anos nos Estados Unidos da América.	7
Quadro 2. Características populacionais e porcentagem de idosos em estudos de vigilância realizados nos últimos 10 anos na Europa.	8
Quadro 3. Características populacionais e porcentagem de idosos em estudos de vigilância realizados nos últimos 10 anos no Oriente e Oceania.	9
Quadro 4. Características populacionais e porcentagem de idosos em estudos de vigilância realizados nos últimos 10 anos no Brasil.	10
Quadro 5. Caracterização e localização dos hospitais participantes do estudo.	23

Lista de gráficos

Gráfico 1. Distribuição geográfica das espécies de <i>Candida</i> não <i>albicans</i> em função da faixa etária.....	41
Gráfico 2. Distribuição temporal das espécies de <i>Candida</i> não <i>albicans</i> em função da faixa etária.....	41
Gráfico 3. Distribuição dos episódios de candidemia por <i>C. parapsilosis</i> em diferentes centros na população adulta jovem x idosa.	42
Gráfico 4. Distribuição de episódios de candidemia por <i>C. tropicalis</i> em diferentes centros na população adulta jovem x idosa.	42
Gráfico 5. Distribuição de episódios de candidemia por <i>C. glabrata</i> em diferentes centros na população adulta jovem x idosa.	43
Gráfico 6. Distribuição dos episódios de candidemia por <i>C. albicans</i> em relação à faixa etária.....	43
Gráfico 7. Distribuição dos episódios de candidemia por <i>C. parapsilosis</i> em relação à faixa etária.....	44
Gráfico 8. Distribuição dos episódios de candidemia por <i>C. tropicalis</i> em relação à faixa etária.....	44
Gráfico 9. Distribuição dos episódios de candidemia por <i>C. glabrata</i> em relação à faixa etária.....	44
Gráfico 10. Escolha terapêutica antifúngica primária em função da faixa etária.....	49
Gráfico 11. Análise de dispersão do tempo em dias entre o diagnóstico de candidemia e o óbito de acordo com a faixa etária.	51
Gráfico 12. Análise de dispersão do tempo em dias entre o diagnóstico de candidemia e o óbito de acordo com o tratamento instituído na população jovem.....	51
Gráfico 13. Análise de dispersão do tempo em dias entre o diagnóstico de candidemia e o óbito de acordo com o tratamento instituído na população idosa.....	52

Gráfico 14. Distribuição dos episódios de candidemia por <i>C. albicans</i> e respectiva mortalidade em relação à faixa etária.	57
Gráfico 15. Distribuição dos episódios de candidemia por <i>C. parapsilosis</i> e respectiva mortalidade em relação à faixa etária.	57
Gráfico 16. Distribuição dos episódios de candidemia por <i>C. tropicalis</i> e respectiva mortalidade em relação à faixa etária.	57
Gráfico 17. Distribuição dos episódios de candidemia por <i>C. glabrata</i> e respectiva mortalidade em relação à faixa etária.	58
Gráfico 18. Curva de sobrevida para os grupos estudados.	58

Lista de tabelas

Tabela 1. Distribuição dos casos de candidemia em função do centro, localização geográfica e faixa etária.....	34
Tabela 2. Distribuição temporal dos casos de candidemia de acordo com a faixa etária.	35
Tabela 3. Distribuição de casuística de candidemia em função da unidade de internação e faixa etária.....	35
Tabela 4. Distribuição do escore KARNOFSKY na população estudada, em função da faixa etária.....	37
Tabela 5. Variação, média e mediana do escore APACHE II na população estudada, em função da faixa etária.....	37
Tabela 6. Distribuição das doenças de base presentes na população estudada em função da faixa etária.....	38
Tabela 7. Exposição prévia as condições de risco presentes na população estudada em função da faixa etária.....	39
Tabela 8. Distribuição das espécies de <i>Candida</i> isoladas na população estudada de acordo com a faixa etária.....	40
Tabela 9. Distribuição das cepas resistentes ou SDD ao fluconazol em função da faixa etária.....	46
Tabela 10. Distribuição temporal das espécies de <i>Candida</i> resistentes ou SDD ao fluconazol em função da faixa etária.....	46
Tabela 11. Distribuição das cepas resistentes ao voriconazol em função da faixa etária.	47
Tabela 12. Distribuição por faixa etária das CIMs ($\mu\text{g/mL}$) para voriconazol em cepas sensíveis e resistentes ao fluconazol.....	48
Tabela 13. Características clínicas e condições de risco dos pacientes com candidemia em função do período do estudo.....	53

Tabela 14. Análise da mortalidade em 30 dias em relação à instituição de terapêutica antifúngica.....	54
Tabela 15. Análise da mortalidade em 30 dias em relação à terapêutica antifúngica primária e a distribuição por faixa etária.	55
Tabela 16. Análise da mortalidade em 30 dias em relação à espécie isolada e a distribuição por faixa etária.	56
Tabela 17. Análise univariada das condições de risco para mortalidade na população adulta jovem com candidemia.....	60
Tabela 18. Análise multivariada das condições de risco para mortalidade na população adulta jovem com candidemia.....	61
Tabela 19. Análise univariada das condições de risco para mortalidade na população idosa com candidemia.	62
Tabela 20. Análise multivariada das condições de risco para mortalidade na população idosa com candidemia.	63

Resumo

A candidíase hematogênica é uma infecção grave que tem alta prevalência em centros médicos de todo o mundo. Para poder avançar de forma mais consistente no conhecimento da epidemiologia e no desenvolvimento de estratégias de controle das infecções hematogênicas causadas por *Candida* sp., esta infecção tem sido estudada em populações específicas, a exemplo de pacientes em unidades de terapia intensiva, hematológicos e neonatos. Poucas informações são disponíveis a cerca da epidemiologia destas infecções em pacientes idosos. Tendo em vista o aumento da sobrevivência da população e a grande ocorrência de candidemia em pacientes com idade igual ou superior a 60 anos de idade e a limitada disponibilidade de estudos na literatura, este estudo teve como objetivo analisar o perfil epidemiológico, clínico e microbiológico em pacientes idosos, comparando-o com a população adulta jovem; verificar as tendências em relação à distribuição de espécies e resistência a antifúngicos ao longo do período de estudo e analisar a mortalidade e os fatores prognósticos de candidemia na população idosa. Analisamos um banco de dados constituído a partir de três estudos de coorte transversal, com coleta prospectiva de dados, para determinação das características epidemiológicas, clínicas e microbiológicas de episódios de candidemia documentados em 14 hospitais, durante o período de junho de 1994 a dezembro de 2004. As informações clínicas e epidemiológicas foram obtidas através de revisão dos prontuários e preenchimento de ficha clínica padrão. Candidemia foi definida como pelo menos uma hemocultura positiva para espécies de *Candida* sp., depois de adequada antissepsia, sendo somente o primeiro episódio de candidemia considerado para caracterização clínica dos casos. Os indivíduos foram categorizados em faixas etárias sendo considerados adultos jovens os indivíduos com idade entre 14 e 59 anos e idosos, os indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos. Todos os pacientes pediátricos (idade < 14 anos) foram excluídos da análise. A caracterização microbiológica das cepas foi realizada em um único laboratório (LEMI-UNIFESP) através de métodos convencionais. A susceptibilidade dos isolados do estudo aos agentes antifúngicos foi realizada pelo método da microdiluição em caldo, de acordo com as normas do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Todas as informações referentes aos pacientes foram armazenadas em banco de dados e os cálculos estatísticos foram realizados através

do SPSS versão 15.0 e EPI-INFO versão 6.0. Analisamos um total de 1.037 casos, sendo que a prevalência dos idosos na população estudada foi de 45,2% (469/1037) com 59,3 % pertencentes ao gênero masculino. Houve aumento significativo do número de casos de candidemia na população idosa ao longo do período de estudo (33,6% x 48,8%; $p < 0,0001$). A candidemia nos idosos ocorre mais freqüentemente em pacientes graves, internados em unidades de terapia intensiva, portadores de neoplasias, diabetes mellitus, doenças cardiológicas e pulmonares e submetidos à cateterização venosa central e cirurgias abdominais. *C. albicans* responde pela maioria dos casos de candidemia nos idosos, sendo a *C. tropicalis* a espécie não-*albicans* significativamente mais prevalente nesta faixa etária. Não houve diferença entre a distribuição de resistência aos azólicos nas faixas etárias estudadas e a ocorrência desta mostrou-se estável no decorrer do período de estudo, porém, resistência cruzada foi observada. A mortalidade da população idosa foi maior que a dos adultos jovens (69,7% x 44,5%; $p < 0,001$) independente da terapia antifúngica inicial e da espécie isolada. Os fatores que contribuíram de forma independente para o óbito nos idosos foram escore APACHE II > 20, presença de doença cardíaca, pulmonar, diálise, cirurgia abdominal e uso de corticóide. Pacientes idosos respondem por substancial casuística entre os casos de candidemia documentados em hospitais terciários, apresentando peculiaridades de história natural e alta taxa de mortalidade. Portanto, é fundamental considerar maior agressividade nas medidas de profilaxia e terapêutica antifúngica dirigida a esta população.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Importância de candidemia nos hospitais terciários

A candidíase hematogênica é uma infecção grave que tem demonstrado um surpreendente aumento de incidência nas últimas décadas (Uzun, Anaissie, 2000).

Desde 1980, tem ocorrido um aumento explosivo nas taxas de infecções fúngicas em pacientes hospitalizados. De acordo com os resultados do National Nosocomial Infections Surveillance System (NNISS) realizado nos Estados Unidos da América (EUA) entre janeiro de 1980 e abril de 1990, envolvendo 180 hospitais terciários, foram notificados no período 27.200 episódios de infecções fúngicas hospitalares, sendo que o gênero *Candida* respondeu por 19.621 casos (72,1%). A grande maioria das infecções fúngicas é causada por espécies de *Candida* e *Aspergillus*, embora infecções podem também ser causadas por *Cryptococcus*, *Histoplasma* e outros fungos. Entre as infecções fúngicas hospitalares, as fungemias têm assumido progressiva importância seja por sua alta incidência como também pelas complicações associadas (Beck-Sague, Jarvis, 1993).

As infecções da corrente sangüínea (ICS) causadas por espécies de *Candida* são causas importantes de morbidade e mortalidade (Wey et al., 1988; Gudlaugsson et al., 2003) e são estas espécies que correspondem à quarta causa de ICS hospitalares nos Estados Unidos (Edmond et al., 1999). Apesar da incidência de candidemia ter aumentado de forma substancial entre pacientes hospitalizados ao longo dos anos 80, dados mais recentes sugerem que sua incidência estabilizou-se (Morgan, 2005).

Vários autores têm contribuído para a discussão da importância das fungemias em hospitais terciários em diferentes regiões do mundo realizando estudos de vigilância com monitorização de diversos centros sentinelas. Estes estudos são relevantes para o reconhecimento de importantes informações sobre a epidemiologia destas infecções e de suas peculiaridades regionais. A grande maioria destes estudos é norte-americana e são estudos de vigilância ativa, prospectivos e baseados em população como os estudos conduzidos pelo Centers for Diseases Control and Prevention (CDC), do National Epidemiology of Mycoses Survey (NEMIS), do Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance (SCOPE) e do SENTRY.

O estudo do CDC foi um estudo prospectivo, ativo, de vigilância de candidemia com base populacional realizado em duas diferentes áreas geográficas dos EUA (Atlanta e São Francisco) durante os anos de 1992 e 1993. A incidência média anual de candidemia nas duas cidades foi de 8 casos/100.000 habitantes, sendo a maior incidência (75 casos/100.000 habitantes) observada em crianças menores de um ano de idade. As doenças de base encontradas foram: neoplasias (26%), cirurgia abdominal (14%), diabetes mellitus (13%) e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (10%). As espécies de *Candida* não *albicans* corresponderam a 47% dos casos, sendo *C. parapsilosis*, *C. glabrata* e *C. tropicalis* as espécies não *albicans* mais freqüentemente isoladas (Kao et al., 1999).

O NEMIS foi um estudo prospectivo, multicêntrico, conduzido em seis centros médicos dos EUA para examinar as taxas e os fatores de risco para o desenvolvimento de ICS por espécies de *Candida* sp entre pacientes internados em unidades de terapia intensiva cirúrgica durante os anos de 1993-1995. A incidência encontrada de candidemia foi 9,82/1.000 admissões e 0,98/1.000 pacientes-dia. Os fatores de risco independentemente associados com o desenvolvimento de candidemia foram: cirurgia prévia, insuficiência renal aguda, nutrição parenteral e para pacientes submetidos à cirurgia, a presença de cateter venoso central de triplo lúmen (Blumberg et al., 2001).

O projeto SCOPE foi desenvolvido com o objetivo de monitorar as ICS nosocomiais através de uma rede de 49 hospitais americanos geograficamente distribuídos pelo país, durante um período de 3 anos (1995 a 1998). Durante o período do estudo, 10.617 episódios de ICS nosocomiais foram avaliados, sendo que as espécies de *Candida* foram à quarta causa mais comum, correspondendo a 7,6% dos isolados (Edmond et al., 1999).

O projeto de vigilância SENTRY de ICS detectou 634 episódios de candidemia em 34 centros médicos nos EUA, Canadá e América Latina nos anos de 1997 e 1998. *C. albicans* correspondeu a 54,3% dos episódios de ICS, seguido por *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. krusei* (Pfaller et al., 2000). O mesmo projeto detectou 1.184 episódios de candidemia em 71 centros nos EUA, Europa, América Latina e Canadá nos anos de 1997 a 1999. *C. albicans* correspondeu a 55% dos episódios de ICS, seguido por *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e

outras espécies (Pfaller et al., 2001). A continuidade do projeto até dezembro de 2000 demonstrou 2.047 episódios de candidemia nos mesmos centros com a mesma ordem de frequência na distribuição das espécies (Pfaller et al., 2002).

Estudos mais recentes, também conduzidos nos EUA pelo CDC e pelo SCOPE demonstraram: 1) no período de 1998 a 2000 em duas regiões dos EUA, um total de 1.143 episódios de candidemia foi detectado com uma incidência anual de 10 casos/100.000 habitantes ou 1,5 casos/10.000 dias de hospitalização (Hajjeh et al., 2004) e; 2) no período de 1995 a 2002, 24.179 casos de ICS nosocomiais detectados em 49 hospitais americanos demonstraram que as espécies de *Candida* sp. continuam a ocupar o quarto lugar como agente causador de ICS (9%), só perdendo para os *Estafilococos* coagulase negativo (31%); *S. aureus* (20%) e *Enterococos* (9%) (Wisplinghoff et al., 2004).

Já estudos conduzidos na Europa também demonstram a elevada incidência das ICS causadas por espécies de *Candida* sp.

Durante o período de 1991 a 2000 em 17 centros na Suíça, Marchetti et al. (2004), demonstraram que as espécies de *Candida* ocupam o sétimo lugar entre os agentes etiológicos isolados de ICS (2,9%), sendo a *C. albicans* a espécie mais prevalente (66%), seguida da *C. glabrata* (15%), *C. tropicalis* (9%), *C. krusei* (2%) e *C. parapsilosis* (1%).

Outro estudo europeu realizado pela European Confederation of Medical Mycology (ECMM) na Itália, no período de 1997 a 1999 demonstrou uma incidência de 0,38 casos de candidemia/1.000 admissões, sendo a *C. albicans* responsável por 58% dos casos (Tortorano et al., 2002).

Finalmente, um estudo realizado em 28 hospitais na Bélgica durante o ano de 2002 analisou 211 episódios de candidemia, sendo *C. albicans* responsável por 55% dos casos, seguido de *C. glabrata* (22%) e *C. parapsilosis* (13%) (Swinne et al., 2004).

Todos estes estudos foram realizados em hospitais de grande porte, terciários e localizados em grandes centros urbanos.

A epidemiologia da candidemia no Brasil também foi avaliada em estudos de vigilância, prospectivos, multicêntricos. O primeiro estudo foi realizado em seis centros localizados nas cidades de São Paulo e Rio de Janeiro, durante os anos de 1995 e 1996, onde um total de 145 episódios de candidemia foi analisado. *C. albicans* foi responsável por 37% dos casos seguida da *C. parapsilosis* (25%), *C. tropicalis* (24%), *C. rugosa* (5%) e *C. glabrata* (4%) (Colombo et al., 1999).

Recentemente, um estudo maior envolvendo 11 centros distribuídos pelo país demonstrou incidência de 2,49 casos/1.000 pacientes-dia. *C. albicans* correspondeu a 40,9% dos casos, seguida de *C. tropicalis* e *C. parapsilosis* (Colombo et al., 2006).

Especificamente, um estudo conduzido em 4 hospitais na cidade de São Paulo durante os anos de 2002 e 2003 demonstrou incidência de 1,66 episódios de candidemia/1.000 admissões e as espécies de *Candida* foram responsáveis por 4 % (282/7.038) de todas as ICS, sendo *C. albicans* responsável por 38% dos episódios, seguido de *C. parapsilosis* (23%) e *C. tropicalis* (17%) (Colombo et al., 2007).

Para poder avançar de forma mais consistente no conhecimento da epidemiologia das infecções por *Candida* sp. a maioria dos estudos possui foco em populações específicas, tais como: neonatos, pacientes com doenças malignas ou infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou são estudos de vigilância retrospectiva ou prospectiva em uma única instituição ou em um país ou em uma determinada região. Esta estratégia é fundamental para conhecermos os fatores de risco e prognósticos nestas populações específicas.

Poucas informações são disponíveis a cerca da epidemiologia das infecções hospitalares em pacientes idosos. Pacientes em unidades de terapia intensiva e pacientes imunocomprometidos devido a cirurgias, quimioterapia ou doenças imunossupressoras são considerados de alto risco para a aquisição de infecções fúngicas, sendo que os pacientes idosos, nestas situações, compartilham do risco elevado e estão associados a piores prognósticos (Kauffman, Hedderwick, 2001).

1.2 Candidemia em pacientes idosos

Sob o ponto de vista demográfico, a população idosa é definida pelo grupo etário de 65 anos ou mais de idade. A Organização Mundial da Saúde (OMS) propõe que, para países em desenvolvimento, o limite etário seja de 60 anos ou mais de idade, prevalecendo o mínimo de 65 anos para os países desenvolvidos (World Health Organization, c2009).

A grande maioria dos estudos epidemiológicos inclui a idade como uma variável estudada, sendo que em candidemia os extremos de idade representam substancial número de casos na maioria das casuísticas.

Analisamos casuísticas de candidíase hematogênica publicadas nos últimos dez anos, sendo que a participação de idosos nestas séries foi resumida nos Quadros 1 a 4.

Quadro 1. Características populacionais e porcentagem de idosos em estudos de vigilância realizados nos últimos 10 anos nos Estados Unidos da América.

Autor/Ano	Característica do estudo	Característica do centro	Região	N	Incidência	N Idosos
Kao, 1999	Prospectivo, vigilância baseada em população	Multicêntrico, 2 centros	Atlanta e São Francisco	837	8/100.000 habitantes	26% ≥ 65 anos
Blumberg, 2001	Prospectivo, vigilância microbiológica	Multicêntrico, 6 centros de Terapia Intensiva	Atlanta, Iowa, Los Angeles, New York, Portland e Santo Antonio	42	0,98/1.000 pacientes-dia de UTI	24% ≥ 65 anos
Malani, 2001	Retrospectivo, vigilância microbiológica	Centro único	Michigan	966		27% ≥ 60 anos
Diekema, 2002	Prospectivo, vigilância baseada em população	Multicêntrico, 16 centros	Iowa	254	6/100.000 habitantes	46% > 64 anos
Pfaller, 2002	Prospectivo, vigilância microbiológica	Multicêntrico, 71 centros	EUA, Europa, América Latina, Canadá	2.047		30,3% ≥ 65 anos
Hajjeh, 2004	Prospectivo, vigilância baseada em população	Multicêntrico, 2 centros	Baltimore e Connecticut	1.143	10/100.000 habitantes	45% > 65 anos
Malani, 2005	Prospectivo, vigilância microbiológica de <i>C. glabrata</i>	Centro único	Michigan	103	17% de <i>C. glabrata</i>	36% > 60 anos
Fujitani, 2006	Retrospectivo, vigilância microbiológica	Multicêntrico, 3 centros	Hawaii	108	0,53% em UTI	Média idade = 69,1 anos
Sofair, 2006	Prospectivo, vigilância baseada em população	Multicêntrico, 2 centros	Maryland e Connecticut	356	31% de candidemia adquirida comunidade	42% > 64 anos
Davis, 2007	Retrospectivo, coorte, vigilância microbiológica de <i>C. albicans</i> x <i>C. não albicans</i>	Centro único	Detroit	144	0,3/1.000 pacientes-dia	Mediana idade = 48 anos (<i>C. albicans</i>); 54 anos (<i>C. não albicans</i>)
Horn, 2009	Prospectivo, observacional, vigilância microbiológica	Multicêntrico, 23 centros	América do Norte	2.019		Média idade = 53,5 anos

Quadro 2. Características populacionais e porcentagem de idosos em estudos de vigilância realizados nos últimos 10 anos na Europa.

Autor/Ano	Característica do estudo	Característica do centro	Região	N	Incidência	N Idosos
Luzzati, 2000	Retrospectivo, vigilância microbiológica	Centro único	Itália	189	1,14/1.000 pacientes-dia	57,1% > 60 anos
Blot, 2001	Retrospectivo, vigilância microbiológica de <i>C. albicans</i> e <i>C. glabrata</i>	Centro único	Bélgica	57	2,5/1.000 admissões na UTI	Média de idade = 61,3 anos para <i>C. glabrata</i>
Tortorano, 2002	Prospectivo, vigilância microbiológica	Multicêntrico, 35 centros	Itália	569	4,4/100.000 pacientes-dia	56,2% em > 60 anos
Kibbler, 2003	Prospectivo, vigilância baseada em população	Multicêntrico, 6 centros	Reino Unido	163	18,7/100.000 habitantes	44% em > 60 anos
Swinne, 2004	Prospectivo, vigilância microbiológica	Multicêntrico, 28 centros	Bélgica	207		41,5% ≥ 65 anos
Sandven, 2006	Prospectivo, vigilância baseada em população	Multicêntrico, 22 centros	Noruega	1.381	2,4/100.000 habitantes	55% > 60 anos
Bassetti, 2007	Prospectivo, caso-controle	Multicêntrico, 2 centros	Itália	136	0,13/100 habitantes	Média de idade = 62 anos
Presterl, 2007	Retrospectivo, vigilância microbiológica	Centro único	Áustria	283	0,27 a 0,77/1.000 admissões	Sem relato de idade
Caggiano, 2007	Retrospectivo, vigilância microbiológica	Centro único	Itália	155		Sem relato de idade
Dimopoulos, 2008	Prospectivo, vigilância microbiológica	Centro único	Grécia	56	3,8/1.000 pacientes-dia	Média de 60,5 a 64,5 anos

Quadro 3. Características populacionais e porcentagem de idosos em estudos de vigilância realizados nos últimos 10 anos no Oriente e Oceania.

Autor/Ano	Característica do estudo	Característica do centro	Região	N	Incidência	N Idosos
Nakamura, 2006	Retrospectivo, vigilância microbiológica	Centro único	Japão	158	4,49%	39,2% > 65 anos
Chen, 2006	Prospectivo, vigilância baseada em população	Multicêntrico, 50 centros	Austrália	1.095	1,81/100.000 habitantes	13,7/100.000 habitantes em ≥ 65 anos
Al-Tawfiq, 2007	Retrospectivo, vigilância microbiológica	Centro único	Arábia Saudita	98	0,45 – 1,6/10.000 pacientes-dia	38% > 60 anos
Xess, 2007	Retrospectivo, vigilância microbiológica	Centro único	Índia	275		Variação de 3 dias a 85 anos de idade
Shivaprakasha, 2007	Prospectivo, vigilância microbiológica	Centro único	Índia	59		23,7 % > 40 anos
Chai, 2007	Retrospectivo, vigilância microbiológica	Centro único	Cingapura	52		Média de 57,7 anos

Quadro 4. Características populacionais e porcentagem de idosos em estudos de vigilância realizados nos últimos 10 anos no Brasil.

Autor/Ano	Característica do estudo	Característica do centro	Região	N	Incidência	N Idosos
Colombo, 1999	Prospectivo, vigilância microbiológica	Multicêntrico, 6 centros	São Paulo, Campinas, Rio de Janeiro	145		Mediana de idade adulta = 58 anos
Costa, 2000	Prospectivo, vigilância microbiológica	Centro único	São Paulo	86		Média de idade = 43,3 anos
Aquino, 2005	Retrospectivo, vigilância microbiológica	Centro único	Porto Alegre	131		Média de idade = 33,6 anos; Mediana = 28 anos
Colombo, 2006	Prospectivo, vigilância microbiológica	Multicêntrico, 11 centros	Rio Grande do Sul, Paraná, São Paulo, Brasília, Rio de Janeiro, Espírito Santo	712	2,49/1.000 pacientes-dia	Mediana de idade = 57 anos na população adulta
Barberino, 2006	Retrospectivo, vigilância microbiológica, caso-controle	Multicêntrico, 3 centros	Bahia	138		Média de idade = 51 anos
Medrano, 2006	Retrospectivo, vigilância microbiológica	Centro único	Fortaleza	21		Média = 49,2 anos
Passos, 2007	Prospectivo, vigilância microbiológica em UTI	Centro único	Goiás	33		Média de idade = 53 anos
Colombo, 2007	Prospectivo, vigilância microbiológica	Multicêntrico, 4 centros	São Paulo	282	1,66/1.000 admissões	Média de idade = 42,9 anos, Mediana de idade = 50 anos
Hinrichsen, 2008	Prospectivo, vigilância microbiológica	Centro único	Recife	21	3,9/1.000 admissões	Mediana = 59 anos, 48% > 60 anos
Chang, 2008	Retrospectivo, vigilância microbiológica	Centro único	Campo Grande	96		Média = 30 anos, 21,9% > 60 anos
França, 2008	Prospectivo, vigilância microbiológica	Centro único	Curitiba	100	1,27/1.000 admissões	Média = 32 anos 66% > 50 anos
Girão, 2008	Retrospectivo, vigilância microbiológica	Centro único UTIs	São Paulo	108	0,3 a 0,8/1.000 pacientes-dia	Sem relato de idade

Nos Estados Unidos da América (Quadro 1) encontramos 11 estudos sendo 7 de vigilância baseada em laboratório e 4 de estudos com base populacional. De forma geral, a participação de idosos variou de 24 a 46% em pacientes maiores de 65 anos e de 27 a 36% em pacientes maiores de 60 anos de idade (Kao et al., 1999; Blumberg et al., 2001; Malani et al., 2001; Diekema et al., 2002; Pfaller et al., 2002; Hajjeh et al., 2004; Malani et al., 2005; Fujitani et al., 2006; Sofair et al., 2006; Davis et al., 2007; Horn et al., 2009).

Na Europa (Quadro 2) encontramos 10 estudos sendo 7 de vigilância baseada em laboratório, 2 de estudos com base populacional e um estudo caso-controle. De forma geral, a participação de idosos variou de 44 a 57,1% em pacientes maiores de 60 anos e foi de 41,5% em pacientes maiores de 60 anos de idade (Luzzati et al., 2000; Blot et al., 2001; Tortorano et al., 2002; Kibbler et al., 2003; Swinne et al., 2004; Sandven et al., 2006; Bassetti et al., 2007; Presterl et al., 2007; Caggiano et al., 2008; Dimopoulos et al., 2008).

No Oriente e Oceania (Quadro 3) encontramos 6 estudos sendo 5 de vigilância baseada em laboratório e um estudo com base populacional. De forma geral, a participação de idosos variou de 39,2% em pacientes maiores de 65 anos e foi de 38% em pacientes maiores de 60 anos de idade (Nakamura, Takahashi, 2006; Chen et al., 2006; Al-Tawfiq, 2007; Xess et al., 2007; Shivaprakasha et al., 2007; Chai et al., 2007).

Nos Brasil (Quadro 4) encontramos 12 estudos sendo todos de vigilância baseada em resultados de hemoculturas obtidos em laboratórios de microbiologia. Nestas séries, a mediana de idade da população adulta encontrada nestes estudos variou de 28 a 59 anos e a média de idade, de 30 a 53 anos, sendo que a porcentagem de indivíduos acima de 60 anos variou de 21,9 a 48% (Colombo et al., 1999; Costa et al., 2000; Aquino et al., 2005; Colombo et al., 2006; Barberino et al., 2006; Medrano et al., 2006; Passos et al., 2007, Colombo et al., 2007; Hinrichsen et al., 2008; Chang et al., 2008; França et al., 2008; Girão et al., 2008).

Apesar da grande prevalência de idosos em diferentes casuísticas sobre candidemia, há muito poucos trabalhos avaliando o comportamento de candidemia nesta população específica, embora a população geriátrica sabidamente possua

evolução clínica diferente e piores prognósticos relacionados à infecção (Kauffman, 2001).

Levantamento bibliográfico realizado em bases de dados de pesquisas científicas (Pubmed) colocando como palavras chaves para busca “candidemia”, “candidiasis”, “hematogenous candidiasis”, “invasive candidiasis”, “fungemias”, “mycoses”, “fungal infections” e “elderly”, “older age”, “older persons”, “aging patients”, “older patients” identificou diversos trabalhos incluindo candidíase superficial, sobretudo oroesofágica, e outras infecções fúngicas tais como, aspergilose, mucormicose e micoses endêmicas, bem como artigos de revisão sobre abordagens terapêuticas das infecções fúngicas nos idosos. Há algumas séries de casos, mas o maior número de publicações refere-se a relatos isolados de casos. Excluindo-se os relatos de casos e tendo como foco somente a candidíase hematogênica em idosos encontramos somente um trabalho específico sobre etiologia, fatores de risco e evolução da candidemia nesta população.

Neste estudo, Krcmery et al. (2001), descreveram uma série de 20 casos ocorridos em pacientes com idade igual ou superior a 70 anos em quatro hospitais universitários da Eslováquia, num período de 10 anos. As doenças de base presentes nesta população foram: neoplasias (8); diabetes (10); cirurgia torácica ou abdominal (14) e 18/20 haviam recebido antimicrobianos de largo espectro. Cateter venoso em posição central esteve presente em 16 dos pacientes e 12 pacientes encontravam-se em unidade de terapia intensiva por período superior a 5 dias. As espécies isoladas foram: *C. albicans* (12), *C. parapsilosis* (4) e *C. glabrata* (4). Quatro *C. albicans* e uma *C. tropicalis* demonstraram resistência in vitro ao fluconazol. Fluconazol foi utilizado em 10 casos e anfotericina B em 2 casos, sendo que 8 pacientes não foram tratados (6 óbitos). A mortalidade foi de 55% sendo 30% de mortalidade atribuída à infecção. Os fatores de risco encontrados foram cirurgia prévia, candidemia por *C. tropicalis*, candidemia por *C. glabrata* e ausência de terapia antifúngica (Krcmery et al., 2001).

A incidência de infecções fúngicas sistêmicas tem aumentado e se tornado um problema entre a população idosa. A grande melhoria das práticas clínicas e dos serviços de saúde tem permitido que uma grande parcela desta população seja considerada para tratamentos quimioterápicos e imunossupressores, para

transplantes de órgãos sólidos e de medula óssea e para o tratamento de doenças crônicas degenerativas (Kauffman, 2001). Devido à comorbidades associadas à idade avançada, muitos idosos permanecem hospitalizados por tempo prolongado e com isso desenvolvem um maior risco de aquisição de infecções fúngicas, particularmente infecção invasiva por espécies de *Candida* sp. (Hooshmand-Rad et al., 2005). Além disso, a população idosa possui mais condições de base associadas, faz uso de diversas medicações e está sujeita a mais interações medicamentosas e toxicidade que a população adulta jovem.

A infecção fúngica oportunística mais comum nos idosos é a candidíase, sendo as formas superficiais freqüentes, principalmente a candidíase oroesofágica decorrente do uso de próteses dentárias; a candidíase vulvovaginal em mulheres pós-menopausadas decorrente das alterações hormonais e a candidíase urinária decorrente do uso de sondagem vesical. Por outro lado, pacientes com idade igual ou superior a 65 anos de idade possuem a segunda maior incidência de candidemia, somente perdendo para a população de neonatos (Kauffman, 2001). Os fatores de risco para infecção na população idosa incluem: uso prévio de antimicrobianos de largo espectro, uso de cateteres urinário e venoso central, nutrição parenteral, insuficiência renal e procedimentos cirúrgicos envolvendo o trato gastrointestinal. Adicionalmente, neutropenia, ulcerações mucosas provenientes de quimioterapia e uso de corticosteróides também podem levar ao desenvolvimento de candidíase. Embora *C. albicans* permaneça como a espécie mais prevalente, relatos recentes têm demonstrado um aumento da incidência de espécies não *albicans*, principalmente de *C. glabrata*, bem como resistência aos azólicos tem sido mais comum entre isolados desta espécie na população idosa (Blot et al., 2001; Swinne et al., 2004). Dentro deste contexto de população idosa e de resistência ao fluconazol, a necessidade do uso de anfotericina B e seu potencial de nefrotoxicidade nesta população devem ser cuidadosamente considerados.

A população de idosos no Brasil representa um contingente de quase 15 milhões de pessoas (8,6% da população brasileira). As mulheres são a maioria (62,4%) com uma média de 69 anos de idade e 3,4 anos de estudo. Com um rendimento médio de R\$ 657,00, a maioria dos idosos vive nas grandes cidades e o

idoso ocupa, cada vez mais, um papel de destaque na sociedade brasileira (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2002, 2003).

Nos próximos 20 anos, a população idosa do Brasil poderá ultrapassar 30 milhões de pessoas e deverá representar quase 13% da população ao final deste período. A proporção de idosos vem crescendo mais rapidamente que a proporção de crianças. Em 1980, existiam cerca de 16 idosos para cada 100 crianças; em 2000, essa relação praticamente dobrou, passando para quase 30 idosos por 100 crianças. A queda da taxa de fecundidade ainda é a principal responsável pela redução do número de crianças, mas a longevidade vem contribuindo progressivamente para o aumento de idosos na população. Um exemplo é o grupo das pessoas de 75 anos ou mais de idade que teve o maior crescimento relativo (49,3%) nos últimos dez anos, em relação ao total da população idosa (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2003).

Entre as capitais, Rio de Janeiro e Porto Alegre se destacam com as maiores proporções de idosos, representando, respectivamente, 12,8% e 11,8% da população total nesses municípios. Em contrapartida, as capitais do norte do País, Boa Vista e Palmas apresentaram uma proporção de idosos de apenas 3,8% e 2,7%. Em termos absolutos, o Censo 2000 contou quase 1 milhão de idosos vivendo na cidade de São Paulo (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2003).

Por outro lado, a taxa (coeficiente) de hospitalização (número de hospitalizações por 1.000 habitantes de uma faixa etária) foi de 46 para o segmento de 0 a 14 anos, 79 para o segmento de 15 a 59 anos e de 165 para o grupo de 60 anos ou mais. O tempo médio de permanência hospitalar também é maior no grupo dos idosos (6,8 dias). Quando analisamos os custos destas internações, observamos que de um custo total de R\$ 2.997.402.581,29, uma grande parcela (23,9%) foi consumido pelos idosos com um médio por hospitalização de R\$ 334,73.

Com estes dados, podemos concluir que, com o aumento da nossa população idosa, determinados aspectos merecem algumas discussões. De acordo com o estatuto do idoso (Lei 8.842 de 04 de janeiro de 1994) é assegurada a atenção integral à saúde do idoso por intermédio do Sistema Único de Saúde (SUS) garantindo-lhe o acesso universal e igualitário, em conjunto articulado e contínuo de

ações e serviços para a prevenção, promoção, proteção e recuperação da saúde, incluindo a atenção especial às doenças que afetam preferencialmente os idosos (Brasil, 1994, 2003).

Dentre as doenças que afetam os idosos encontram-se as infecções que são a maior causa de hospitalização nesta faixa etária e ocorrem mais freqüentemente devido a: deficiência da imunidade celular e humoral (imunossenescência), redução das funções fisiológicas e a maior prevalência de doenças crônicas (comorbidades). As topografias mais comuns são infecção do trato urinário, pneumonia, infecções de pele (úlceras de pressão), bacteremia, endocardite, meningite e diarreias (Rodriguez-Julbe et al., 2004).

Sabendo-se que as infecções fúngicas necessitam de diagnóstico precoce e tratamento com antifúngicos apropriados, os riscos de efeitos adversos e de interações medicamentosas, devido à prescrição de múltiplos medicamentos, tornam a prescrição destes medicamentos nos idosos complicada com necessidade de monitorização e conhecimento específico (Faulkner et al., 2005).

1.3 Abordagem clínica de candidemia em idosos: desafios terapêuticos e fatores prognósticos.

As indicações de uso dos antifúngicos para o tratamento de micoses invasivas são as mesmas para os idosos e para a população adulta. Entretanto, é esperado que haja diferenças importantes nos aspectos farmacocinéticos dos antifúngicos na população maior de 60 anos de idade. Importante mencionar que esta população apresenta normalmente: redução de pH gástrico; alteração da motilidade intestinal e da absorção de medicamentos e redução fisiológica (se não patológica) de reserva funcional de diferentes órgãos, aspectos que por si só justificam mudanças não apenas nos parâmetros farmacocinéticos (absorção, difusão e excreção), mas também, na maior susceptibilidade e maior impacto de eventos adversos dos medicamentos.

Os azólicos são os medicamentos preferidos para o tratamento de micoses sistêmicas e de infecções fúngicas superficiais, em função da sua disponibilidade

oral e parenteral, eficácia e segurança. Com relação à toxicidade, os azólicos são medicamentos considerados mais seguros que a anfotericina B, entretanto, quando prescritos para a população idosa, alguns aspectos importantes devem ser levados em consideração, principalmente aspectos relacionados à absorção e interação medicamentosa.

A biodisponibilidade da formulação oral do fluconazol é cerca de 100% e não requer acidez gástrica ou alimentação para sua absorção. Entretanto, pH ácido é necessário para absorção do cetoconazol e do itraconazol sendo o itraconazol melhor absorvido com alimentação. Portanto, os idosos que são indivíduos mais propensos a acloridria quando comparados a população mais jovem, podem ter a absorção destes medicamentos prejudicada (Kauffman, 2001).

Interações medicamentosas graves podem ocorrer em pacientes que recebem azólicos devido à metabolização via citocromo P-450. Os níveis séricos de warfarina, fenitoína e hipoglicemiantes orais, medicamentos freqüentemente prescritos para os idosos, são aumentados pelos azólicos, portanto, é necessário monitorar níveis séricos ou os efeitos fisiológicos destes medicamentos quando azólicos são prescritos para idosos. Nenhum azólico deve ser prescrito para pacientes que fazem uso de medicamentos que prolongam o intervalo QT, como cisaprida, astemizol e terfenadina, devido ao risco de desenvolvimento de arritmias ventriculares.

A anfotericina B também é um medicamento padrão para o tratamento de diversas infecções fúngicas. Entretanto, é um medicamento nefrotóxico e associado com um número significativo de reações adversas relacionadas à infusão. Um aumento do nível de creatinina sérica ocorre usualmente após uso de doses acima de 500 mg de dose total (Bates et al., 2001), porém, nos idosos pode ocorrer após poucas doses. Na população idosa que já possui deficiência de função renal devido à senescência, o uso de anfotericina B, principalmente associada ao uso de diuréticos e outros agentes nefrotóxicos devem ser evitados. As formulações lipídicas de anfotericina B estão associadas a uma menor incidência de nefrotoxicidade quando comparadas a anfotericina B convencional (Kauffman, 2001).

Hooshmand-Rad et al. (2005), investigaram a segurança e a efetividade da anfotericina B em complexo lipídico (ABCL) em pacientes idosos em uma análise retrospectiva, multicêntrica de 572 pacientes com idade superior a 65 anos de idade. Nesta casuística, a mediana de idade foi 72 anos e a razão para introdução da anfotericina em complexo lipídico foi infecção fúngica refratária ao uso de antifúngico prévio em 43% dos casos e, como primeira escolha em 15% dos casos. Doença renal esteve presente como condição pré-existente em 34% dos casos. Este estudo, conduzido para explorar uma população específica que potencialmente se beneficiaria do uso de anfotericina B em complexo lipídico, demonstrou que a terapia com ABCL em pacientes maiores de 65 anos de idade não esteve associada com significativo prejuízo da função renal quando comparado com um grupo similar de pacientes mais jovens (Hooshmond-Rad et al., 2005).

O uso de formulações lipídicas em idosos parece ser atrativo devido à diminuição do risco de nefrotoxicidade. Entretanto, devido ao alto custo destas formulações, alguns centros restringem o seu uso para pacientes com doença renal pré-existente ou para aqueles que desenvolvem algum grau de insuficiência renal relacionada à infusão de anfotericina B convencional.

Em relação às equinocandinas, trata-se de classe terapêutica com boa tolerabilidade, sendo os efeitos adversos mais freqüentes representados por flebites e alterações hepáticas, usualmente assintomáticas. Entretanto, apesar de seu aparente perfil de segurança, há pouca disponibilidade de informações em relação a aspectos de segurança e farmacocinética nesta população específica (Letscher-Bru et al., 2003).

A abordagem terapêutica destes pacientes constitui desafio não apenas pelas questões ligadas à maior toxicidade, mas também pelo fato da idade constituir fator de risco para o óbito em candidemia.

Os fatores prognósticos de candidemia em pacientes não neutropênicos têm sido avaliados por diferentes autores. Em revisão de literatura conduzida por Eggimann e cols., entre 15 trabalhos avaliando-se condições prognósticas em candidíase hematogênica, a idade avançada foi identificada como fator de risco independente para o óbito por 6 autores (Nguyen et al., 1995; Petri et al., 1997;

Nucci et al., 1998; Luzzati et al., 2000; Garbino et al., 2002; Blot et al., 2002). Mais recentemente, estudo brasileiro avaliando condições de risco para óbito em pacientes com fungemias por *Candida* sp confirmou a importância da idade avançada como fator prognóstico nesta infecção ($p=0,025$; OR = 1,028 e IC 95% 1,003 -1,052) (Colombo et al., 2007).

Tendo em vista a grande ocorrência de candidemia em pacientes com idade igual ou superior a 60 anos de idade e a limitada disponibilidade de estudos na literatura, fica clara a importância da condução de estudos epidemiológicos que possam contribuir para o entendimento da história natural desta complicação infecciosa nos idosos.

2. OBJETIVOS

1. Analisar a prevalência de idosos em casuísticas de candidemia em 3 estudos seqüencialmente realizados entre 1994 e 2004, analisando possíveis tendências de freqüência ao longo do período;
2. Analisar o perfil epidemiológico da candidemia em pacientes maiores de 60 anos de idade, comparando-o com a população adulta jovem;
3. Analisar o comportamento etiológico e o perfil de sensibilidade dos agentes de candidemia em pacientes maiores de 60 anos de idade, verificando tendências em relação à distribuição de espécies e resistência a antifúngicos ao longo do período de estudo;
4. Analisar a mortalidade e fatores prognósticos para a população idosa.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Desenho do Estudo.

Trata-se de estudo de coorte transversal, com coleta prospectiva de dados, para determinação das características epidemiológicas e microbiológicas de episódios de candidemia em indivíduos idosos documentados em 14 hospitais, durante o período de junho de 1994 a dezembro de 2004.

As informações clínicas e epidemiológicas foram obtidas através de revisão dos prontuários e preenchimento de ficha clínica padrão (Anexo 1), acompanhada de um dicionário de termos (Anexo 2).

A caracterização microbiológica das cepas foi realizada a partir de amostras acondicionadas entre junho de 1994 a dezembro de 2004, no banco de microrganismos do Laboratório Especial de Micologia (LEMI) da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Vale mencionar que todos estes dados foram colhidos ao longo de 3 estudos multicêntricos desenhados para a caracterização da epidemiologia de candidemia em hospitais terciários (Colombo et al., 1999; Colombo et al., 2006; Colombo et al., 2007).

Todos os centros participantes tiveram aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa da respectiva instituição para a realização do estudo e este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de São Paulo (Anexo 3).

3.2 Caracterização dos Hospitais.

Os 3 estudos multicêntricos reuniram 14 hospitais brasileiros, sendo todos hospitais de ensino, terciários e com funcionamento público, sendo cinco deles com leitos privados não exclusivos. A lista das instituições participantes, número de leitos e localização geográfica encontram-se descritas no Quadro 5.

Quadro 5. Caracterização e localização dos hospitais participantes do estudo.

Hospital	Leitos (N)	Região	Cidade - Estado
Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo (HSP)	600	Sudeste	São Paulo - SP
Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE)	885	Sudeste	São Paulo - SP
Casa de Saúde Santa Marcelina (CSSM)	1000	Sudeste	São Paulo – SP
Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo (BP)	1722	Sudeste	São Paulo – SP
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP-RP)	800	Sudeste	Ribeirão Preto – SP
Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)	380	Sudeste	Campinas – SP
Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FMSJRP)	162	Sudeste	São José do Rio Preto SP
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)	450	Sudeste	Rio de Janeiro – RJ
Hospital da Lagoa (HL)	250	Sudeste	Rio de Janeiro – RJ
Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)	290	Sudeste	Vitória – ES
Hospital Vera Cruz (HVC)	130	Sudeste	Belo Horizonte – MG
Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR)	600	Sul	Curitiba – PR
Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)	300	Sul	Porto Alegre – RS
Hospital de Base de Brasília (HBB)	700	Centro-Oeste	Brasília – DF

3.3 Critérios de Inclusão.

Foram incluídos todos os pacientes atendidos nos hospitais participantes que apresentaram, durante o período do estudo, pelo menos uma hemocultura positiva para espécies de *Candida* sp., coletada de acesso venoso periférico, depois de adequada antissepsia. Somente o primeiro episódio de candidemia foi considerado para caracterização clínica dos casos.

Foram excluídos da análise todos os pacientes pediátricos (idade < 14 anos), uma vez que o objetivo principal do trabalho é a caracterização de candidemia em idosos, comparado à população adulta jovem.

Os indivíduos foram categorizados em faixas etárias sendo considerados adultos jovens os indivíduos com idade entre 14 e 59 anos e idosos, os indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos.

3.4 Caracterização Clínica e Epidemiológica dos Pacientes.

Em todas as séries utilizadas neste estudo a coleta de dados foi realizada por um profissional designado para cada centro e treinado especificamente no instrumento de coleta a ser utilizado ao longo do projeto. A coleta de dados foi sempre conduzida prospectivamente, a partir do momento do diagnóstico de candidemia, e em tempo real. As informações foram colhidas não apenas das evoluções médicas, mas quando necessário, das evoluções de enfermagem. Os pacientes foram acompanhados durante sua internação desde a identificação da candidemia até a saída hospitalar (alta ou óbito) ou até 30 dias após a candidemia incidente.

A ficha clínica padrão compreendia informações referentes a 108 variáveis, divididas em 9 seções: 1) informação demográfica; 2) informação microbiológica; 3) informação sobre hospitalização; 4) história patológica pregressa; 5) candidíase neonatal e no lactente; 6) informações clínicas; 7) informações sobre cateteres; 8) história de medicação e; 9) informação sobre evolução.

3.4.1 Informação Demográfica.

As variáveis documentadas nesta seção foram: idade, sexo, raça, cidade a qual pertence e o sistema de cobertura da instituição.

3.4.2 Informação Microbiológica.

As variáveis documentadas nesta seção foram: data da coleta da candidemia incidente, a espécie da *Candida* isolada e o local da coleta da hemocultura.

3.4.3 Informação sobre Hospitalização.

Nesta seção pretendeu-se determinar a situação de hospitalização do paciente na época da candidemia incidente, anotando-se a data da internação e a unidade de internação apenas se o paciente já estava internado ou se foi internado no dia em que a hemocultura da candidemia incidente foi colhida. Com esta informação da data da candidemia incidente e a data da internação, foi possível calcular o tempo (em dias) para o aparecimento da candidemia.

3.4.4 História Patológica Progressa.

Nesta seção foram avaliadas as comorbidades presentes à época da candidemia incidente com o objetivo de se obter informações sobre problemas médicos ativos do paciente nos três meses precedentes à candidemia incidente.

As comorbidades foram distribuídas nas seguintes categorias: neoplasias, transplantes, síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), doença cardíaca, doença pulmonar, doença hepática, diabetes mellitus, insuficiência renal, doença imunológica, doença neurológica, cirurgias, queimaduras, mucosite secundária a

quimioterapia e neutropenia. Caso o paciente apresentasse outra doença, esta era assinalada e caracterizada separadamente.

Foram avaliadas apenas cirurgias de médio e grande porte, classificando-as por topografia em abdominal, cardiorácica, genitourinária, ginecológica, neurológica, ortopédica, vascular e trauma.

Neutropenia foi definida como contagem absoluta de neutrófilos < 500 células/mm³. Neutropenia prolongada foi definida como neutropenia de duração ≥ 10 dias.

Vale dizer que o diagnóstico das comorbidades seguiu os critérios estabelecidos no dicionário de termos apresentado no Anexo 2.

3.4.5 Candidíase Neonatal e no Lactente.

Esta seção se referiu apenas a pacientes que tinham até três meses de idade no momento da candidemia incidente, mas que para esta análise foram excluídos.

3.4.6 Informações Clínicas.

Esta seção analisou os dados clínicos do paciente no momento da candidemia incidente ou até 24 horas antes da data da candidemia incidente referentes à presença de sinais clínicos de sepse: febre, hipotermia e hipotensão.

A presença de febre foi caracterizada como uma medida de temperatura axilar $\geq 37.8^{\circ}$ C; a presença de hipotermia foi caracterizada como uma medida de temperatura axilar $\leq 35.5^{\circ}$ C e a presença de hipotensão foi definida como uma medida de pressão arterial sanguínea diastólica < 60 mmHg.

Também foram avaliadas a presença de ventilação mecânica, nutrição parenteral, diálise e neutropenia até 72 horas antes da data da candidemia incidente.

O cálculo do escore KARNOFSKY que permite classificar o paciente de acordo com sua capacidade funcional e estabelecer prognóstico foi realizado pelo observador segundo os critérios estabelecidos (Schag et al., 1984).

Variáveis para o cálculo do escore APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) também foram coletadas quando disponíveis utilizando-se os valores mais altos e mais baixos do dia da candidemia incidente ou até 48 horas antes (Knaus et al., 1981).

3.4.7 Informação sobre Cateteres.

O propósito desta seção foi identificar cateteres que poderiam estar associados com a candidemia e se o cateter foi removido por causa da candidemia, anotando-se que cateteres o paciente tinha no dia da candidemia incidente ou até 24 horas antes da candidemia, quando foram inseridos e quando foram removidos.

3.4.8 História de Medicação.

Nesta seção foi analisado o uso de medicações antimicrobianas, corticosteróides sistêmicos, drogas imunossupressoras, quimioterapia, terapia antiretroviral e bloqueadores H2 utilizados num período de 14 dias antes da data da candidemia incidente.

O uso de antifúngicos foi analisado desde os 14 dias prévios a detecção da candidemia incidente até 30 dias após. A administração de antifúngico prévio foi classificada em profilática, empírica ou para o tratamento de uma infecção diferente deste episódio de candidemia. A administração de antifúngicos após a candidemia incidente foi considerada como terapêutica coletando-se informações sobre o medicamento utilizado, a data de início e a data da última dose.

3.4.9 Informação sobre a Evolução.

Todos os pacientes foram seguidos até 30 dias após a data da candidemia incidente com relação à alta ou óbito e foram coletados dados sobre evolução para infecção disseminada por *Candida* e em quais órgãos, bem como a sobrevivência em 30 dias.

Nos casos de evolução para óbito foi avaliado se houve realização de necropsia e se foi identificada candidíase disseminada, bem como se a candidíase foi a causa do óbito.

3.5 Caracterização Microbiológica das Amostras de *Candida* sp.

3.5.1 Coleta e Processamento de Culturas.

Uma vez sendo este estudo de caráter observacional, não houve qualquer influência do investigador na indicação, prática de coleta ou processamento das amostras.

As hemoculturas foram colhidas de pacientes admitidos nas enfermarias ou leitos de hospital dia dos hospitais, com técnica asséptica, em veia periférica, sendo colhidos 8 a 10 mL de sangue para pacientes adultos e inoculados em frascos de BACTEC PLUS – AEROBIC/F⁺ e processadas por sistemas automatizados: BACTEC™ 9000 (Becton, Dickinson and Company, NJ, USA) ou BacT/ALERT® 3D (bioMérieux, Inc, MO, USA). Os frascos permaneceram no aparelho até 5 a 7 dias. Quando se detectava a presença de leveduras, as amostras eram identificadas e enviadas ao Laboratório Especial de Micologia (LEMI) para confirmação de espécie e realização de teste de susceptibilidade.

3.5.2 Identificação das Espécies de Leveduras.

Após triagem inicial de *Candida albicans*, utilizando-se meio cromogênico CHROMagar – Candida® (CHROMagar Microbiology, Paris, França) as amostras não-*albicans* foram identificadas por análise do perfil bioquímico pelo método comercial manual ID 32 C (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, França) e complementadas por análise de microcultivo. A identificação inicial de *C. albicans* pelo teste de CHROMagar – Candida® foi confirmada pela presença de clamidoconídio em microcultivo.

3.5.3 Avaliação do Perfil de Sensibilidade das Amostras.

A susceptibilidade dos isolados do estudo aos agentes antifúngicos foi realizada pelo método da microdiluição em caldo, de acordo com as normas de padronização publicada no documento M27-A2 pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) anteriormente denominado National Committee for Clinical Laboratory Standards (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2002). Além dos isolados clínicos, foi incluído em cada dia de ensaio, os microorganismos controle, *C. parapsilosis* ATCC 22019 e *C. krusei* ATCC6258, para a elaboração do controle de qualidade na verificação da perfeita diluição dos antifúngicos, uma vez que eram previamente conhecidas as concentrações inibitórias mínimas (CIMs) para os antifúngicos a serem testados (Rex et al., 1997; Clinical and Laboratory Standards Institute, 2002).

O meio utilizado nos ensaios foi o RPMI-1640 (Angus Buffers & Biochemicals, Niagara Falls, NY, EUA) com L-glutamina, 20g/L de glicose, sem bicarbonato de sódio e tamponado com ácido morfolinopropanosulfônico (MOPS) 0,165M, pH 7,0. Este meio foi diluído em água destilada esterilizada na concentração de 46,5 g/L e esterilizado por filtração em filtro biológico (Corning Incorporated Costar, Corning, NY, EUA).

As drogas utilizadas nos ensaios foram: fluconazol (Pfizer Incorporated, New York, NY, EUA) 0,125 - 64µg/mL e voriconazol (Pfizer Incorporated, New York, NY, EUA) 0,03 - 16µg/mL.

As placas foram incubadas em estufa a 35°C por 24 e 48 horas. A menor concentração capaz de induzir proeminente inibição (em torno de 50%) do crescimento da levedura testada, em relação ao poço controle, foi identificada como a concentração inibitória mínima (CIM) do antifúngico para este microorganismo quando se tratava de azólicos (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2002).

3.5.4 Análise dos resultados das CIMs.

A distribuição dos valores de CIM para os antifúngicos foi analisada de três formas: 1) variação dos valores, representando o limite inferior e superior das CIMs de cada antifúngico, referentes às diferentes espécies de leveduras testadas; 2) CIM₅₀, definida como a concentração inibitória mínima de antifúngico capaz de inibir o crescimento de 50% das amostras testadas; 3) CIM₉₀, definida como a concentração inibitória mínima de antifúngico capaz de inibir o crescimento de 90% das amostras testadas.

Os critérios para definição de susceptibilidade ao fluconazol e voriconazol foram aqueles sugeridos pelo CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2002).

3.6 Análise Estatística do Banco de Dados e Determinação dos Fatores Prognósticos de Candidemia.

Todas as informações referentes aos pacientes foram armazenadas em banco de dados utilizando-se o programa EPI - Info (EPI - Info versão 6.0, Centers for Diseases Control e Prevention – CDC, Atlanta, USA) e o programa “Statistical Package for the Social Sciences” (SPSS versão 15.0 for Windows - Corp., Chicago,

USA). Ao longo do estudo, dois bancos de dados do EPI – Info foram exportados para o SPSS e unificados com o terceiro banco em SPSS em um único banco.

A análise dos dados foi realizada através da frequência relativa e medidas de posição e dispersão, com o apoio de gráficos longitudinais para variáveis quantitativas. A análise inferencial das variáveis qualitativas baseou-se na determinação de associação utilizando o teste Qui-quadrado de Pearson (X^2) ou o Teste Exato de Fisher (TEF) quando a suposição para aplicar X^2 não fosse satisfeita. Para a análise das diferenças entre as médias das variáveis quantitativas foi utilizado o método ANOVA de um fator.

Os fatores potenciais relacionados à mortalidade foram comparados por análise univariada e todos os fatores identificados por essa análise como significantes foram submetidos à análise multivariada, realizada pelo modelo de regressão logística múltipla e retiradas do modelo de acordo a sua contribuição probabilística. As variáveis independentes foram expressas através de sua razão de risco ("odd ratios") e os seus respectivos intervalos de confiança de 95% foram estimados. Modelo de Kaplan-Meier foi realizado para a variável mortalidade.

Todas as probabilidades de significância apresentadas foram do tipo bilateral e realizadas considerando um nível de significância de 0,05 ou 5,0 %. Os cálculos estatísticos foram realizados através do SPSS versão 15.0 e EPI-INFO versão 6.0.

4. RESULTADOS

A fusão dos bancos de dados referentes aos 3 estudos multicêntricos desenhados para caracterização epidemiológica, clínica e microbiológica dos episódios de candidemia documentados nos hospitais participantes resultou num total de 1.485 casos.

Para a análise da população adulta foram excluídos os casos de indivíduos menores de 14 anos, resultando num total de 1.037 casos de adultos cujas informações epidemiológicas, clínicas e microbiológicas serão detalhadas abaixo.

4.1 Características gerais da população.

Os indivíduos considerados adultos jovens corresponderam a 568 casos (54,8%), com idade variando de 14 a 59 anos (mediana de 41 anos e média de 39,4 anos), sendo que 320 (56,3%) pertenciam ao gênero masculino.

Os indivíduos considerados idosos corresponderam a 469 casos (45,2%), com idade variando de 60 a 99 anos (mediana de 72 anos e média de 72,7 anos), sendo que 278 (59,3%) pertenciam ao gênero masculino.

A maioria dos centros médicos que contribuiu com a casuística localiza-se no estado de São Paulo, sendo quatro centros localizados na capital e três, no interior, com sete centros localizados em outros estados. Devido ao número pequeno de casos, os hospitais da Lagoa, da Universidade Federal do Espírito Santo, Vera Cruz, da Universidade Federal de Santa Maria e de Base de Brasília foram agrupados em outros. A distribuição dos casos de candidemia predominou na população adulta jovem em todos os centros, exceto em dois centros localizados na capital paulista onde houve predominância dos indivíduos idosos (HSPE = 66% x 34%; $p < 0,0001$ e BP = 68,9% x 31,1%; $p < 0,001$). Entretanto, vale ressaltar a grande participação dos idosos em todos os centros respondendo por 28,8% a 68,9% dos episódios de candidemia.

A distribuição dos casos de acordo com a localização geográfica e dos centros encontra-se distribuída na Tabela 1.

Tabela 1. Distribuição dos casos de candidemia em função do centro, localização geográfica e faixa etária.

Centro – Cidade	Geral N	Adultos Jovens N (%)	Idosos N (%)	p(*)
HSP – São Paulo	254	160 (63)	94 (37)	0,002
HSPE – São Paulo	221	75 (34)	146 (66)	<0,0001
UFRJ – Rio de Janeiro	156	99 (63,5)	57 (36,5)	0,018
BP – São Paulo	61	19 (31,1)	42 (68,9)	<0,001
CSSM – São Paulo	80	48 (60)	32 (40)	0,32
UNICAMP – Campinas	65	37 (57)	28 (43)	0,71
USP–RP - Ribeirão Preto	73	48 (65,8)	25 (34,2)	0,05
FMSJRP – SJ Rio Preto	33	18 (54,5)	15 (45,5)	0,97
UFPR – Curitiba	28	17 (60,7)	11 (39,3)	0,52
Outros	66	47 (71,2)	19 (28,8)	0,005
TOTAL	1037	568 (54,8)	469 (45,2)	-

(*) valor de p = comparação entre os indivíduos idosos e adultos jovens e o centro estudado.

O estudo foi conduzido entre os anos de 1994 a 2004, sendo que para a análise da distribuição temporal da casuística dos episódios de candidemia consideramos os períodos de coleta entre 1994 a 2000 e 2001 a 2004.

A análise da distribuição temporal fica limitada pelo número menor de centros participantes nos estudos iniciais e, conseqüentemente, número menor de casos de candidemia. Entretanto, podemos notar aumento significativo do número de casos de candidemia na população de idosos ao longo do período. Fazendo-se a somatória dos casos atendidos entre 1994 a 2000 e 2001 a 2004, a prevalência na população idosa nos diferentes períodos sofreu um aumento (33,6% x 48,8%; $p < 0,0001$) conforme demonstra a Tabela 2.

Tabela 2. Distribuição temporal dos casos de candidemia de acordo com a faixa etária.

Período do estudo (Anos)	Geral N	Adultos Jovens N (%)	Idosos N (%)	<i>p</i> (*)
1994 – 2000	241	160 (66,4)	81 (33,6)	<0,0001
2001- 2004	796	408 (51,2)	388 (48,8)	
TOTAL	1037	568 (54,8)	469 (45,2)	

(*) valor de *p* = comparação entre os indivíduos idosos e adultos jovens e o período do estudo.

Em relação às unidades de internação, os dados obtidos sugerem que a maioria dos casos de candidemia em unidade de terapia intensiva foi representada por idosos, enquanto os casos de candidemia em adultos jovens predominaram em unidades de hematologia/oncologia e clínica médica conforme demonstra a Tabela 3.

Tabela 3. Distribuição de casuística de candidemia em função da unidade de internação e faixa etária.

Unidade de internação	Geral N	Adultos Jovens N (%)	Idosos N (%)	<i>p</i> (*)
Unidade de Terapia Intensiva	394	185 (47)	209 (53)	< 0,0001
Clínica Médica	309	186 (60,2)	123 (39,8)	0,022
Clínica Cirúrgica	202	107 (53)	95 (47)	0,566
Hematologia/Oncologia	62	54 (87,1)	8 (12,9)	<0,0001
Emergência	63	33 (52,4)	30 (47,6)	0,693
Ginecologia	7	3 (42,8)	4 (57,2)	0,396
TOTAL	1037	568 (54,8)	469 (45,2)	

(*) valor de *p* = comparação entre os indivíduos idosos e adultos jovens e as unidades de internação.

4.2 Apresentação clínica dos casos de candidemia.

No grupo dos adultos jovens, os episódios de candidemia foram documentados entre 0 e 611 dias de internação, com mediana de 19 dias e média de 26,9 dias.

No grupo dos idosos, o tempo para o aparecimento da candidemia foi documentado entre 0 e 324 dias após a internação, com mediana de 24 dias e média de 30,4 dias.

Não houve diferença estatística significativa no tempo para o aparecimento da candidemia entre os dois grupos estudados ($p = 0,12$).

A presença de sinais clínicos como febre, hipotensão e hipotermia, bem como a documentação de infecção profunda no grupo dos adultos jovens esteve presente em 85,9% (262/305); 20,9% (63/301); 5,6% (17/301) e 4,6% (26/568) dos casos, respectivamente. Já no grupo de idosos, a presença destes sinais clínicos foi documentada em 81,7% (201/246); 22,1% (52/235); 6,7% (16/237) e 1,3% (6/469) dos casos, respectivamente. Somente a documentação de infecção profunda foi significativamente maior no grupo da população adulta jovem (4,6% x 1,3%; $p = 0,002$); a presença dos demais sinais clínicos não demonstrou diferença estatística significativa entre os grupos estudados (febre $p = 0,18$; hipotensão $p = 0,73$ e hipotermia $p = 0,59$).

De forma geral, o cálculo dos escores APACHE II e KARNOFSKY foi possível de ser concluído em 228 e 323 casos, respectivamente. No grupo dos idosos, a mediana para os escores APACHE II e KARNOFSKY foi respectivamente 19 e 20. No grupo dos adultos jovens, a mediana para os escores APACHE II e KARNOFSKY foi respectivamente 15 e 30. Utilizando-se a mediana dos dois escores encontradas na população idosa como ponto de corte analisamos a distribuição destes na população estudada. Em relação ao escore APACHE II, 47,3% dos idosos e 49,2% dos adultos jovens possuíam APACHE II maior que 20, bem como a média do escore APACHE II foi maior no grupo dos idosos. Em relação ao escore KARNOFSKY, 68,9% dos idosos e 55,2% dos adultos jovens possuíam KARNOFSKY menor ou igual a 20.

A caracterização dos dois escores de gravidade encontra-se descrita nas Tabelas 4 e 5 e demonstra que os pacientes idosos possuem maior gravidade quando comparado com os pacientes adultos jovens.

Tabela 4. Distribuição do escore KARNOFSKY na população estudada, em função da faixa etária.

Escore KARNOFSKY	Adultos jovens N (%)	Idosos N (%)	p (*)
≤ 20	95 (55,2)	104 (68,9)	
> 30	77 (44,8)	47 (31,1)	< 0,001
Total	172	151	

(*) valor de p = comparação entre os indivíduos idosos e adultos jovens e a distribuição do escore KARNOFSKY.

Tabela 5. Variação, média e mediana do escore APACHE II na população estudada, em função da faixa etária.

Escore APACHE II (N)	Variação	Média	Mediana	p (*)
Adultos jovens (118)	0-39	17	15	
Idosos (110)	0-42	19	19	0,06

(*) valor de p = comparação das médias do escore APACHE II entre os indivíduos idosos e adultos jovens.

As doenças de base estiveram presentes em 85,2% (484/568) dos pacientes no grupo dos adultos jovens e em 95,5% (448/469) dos pacientes, no grupo dos idosos. Neoplasia foi a doença de base mais freqüente globalmente em ambos os grupos e esteve presente em 34,6% dos casos. Além da neoplasia, as doenças de base mais freqüentes nos casos de candidemia em indivíduos idosos foram o diabetes mellitus, as doenças cardiológicas e as doenças pulmonares enquanto que, nos casos de candidemia em indivíduos adultos jovens predominaram as doenças

hepáticas, as doenças imunológicas e SIDA. As doenças de base presentes na amostra analisada encontram-se descritas na Tabela 6.

Tabela 6. Distribuição das doenças de base presentes na população estudada em função da faixa etária.

Doenças de base	Geral N	Adultos Jovens N (%)	Idosos N (%)	<i>p</i> (*)
Neoplasia	331	183 (55,3)	148 (44,7)	0,277
Diabetes mellitus	155	45 (29)	110 (71)	<0,001
Doenças cardiológicas	126	41 (32,5)	85 (67,5)	<0,001
Doenças renais	142	77 (54,2)	65 (45,8)	0,72
Doenças neurológicas	149	88 (59,0)	61 (41,0)	0,25
Doenças pulmonares	83	33 (39,7)	50 (60,3)	0,01
Doenças hepáticas	56	40 (71,4)	16 (28,6)	0,004
Síndrome infecciosa não fúngica	28	15 (53,6)	13 (46,4)	0,94
Doenças imunológicas	33	23 (69,7)	10 (30,3)	0,04
SIDA	37	35 (94,6)	2 (5,4)	<0,001
Outras	127	87 (68,5)	40 (31,5)	<0,001
TOTAL	932	484 (52)	448 (48)	-

(*) valor de *p* = comparação entre os indivíduos idosos e adultos jovens e as doenças de base estudadas.

Diferentes condições de risco para candidemia decorrente de atos médicos estiveram presentes em 100% da população estudada. Globalmente, o uso prévio de antimicrobianos foi a condição de risco mais presente. Todas as condições de risco listadas na Tabela 7 foram mais frequentes na população adulta jovem, com exceção da presença de cateter venoso central e de cirurgias abdominais que estiveram mais presentes na população idosa (56,8% x 43,2%; *p* <0,001 e 52% x 48%; *p* = 0,021). As condições de risco presentes na amostra analisada encontram-se descritas na Tabela 7.

Tabela 7. Exposição prévia as condições de risco presentes na população estudada em função da faixa etária.

Condições de risco	Geral N	Adultos Jovens N (%)	Idosos N (%)	p(*)
Uso prévio de antimicrobianos	948	501 (52,8)	447 (47,2)	<0,001
Uso de bloqueador H2	803	422 (52,5)	381 (47,5)	0,007
Presença de CVC	643	278 (43,2)	365 (56,8)	<0,001
Entubação orotraqueal	462	228 (49,3)	234 (50,7)	0,11
Cirurgia	437	242 (55,3)	195 (44,6)	0,738
Cirurgia abdominal	221	106 (48,0)	115 (52,0)	0,021
Uso de corticosteróide	393	211 (53,7)	182 (46,3)	0,583
Nutrição parenteral	270	157 (58,1)	113 (41,9)	0,195
Internação prévia	182	95 (52,2)	87 (47,8)	0,441
Diálise	179	97 (54,2)	82 (45,8)	0,863
Uso prévio de antifúngico	168	107 (63,7)	61 (36,3)	0,011
Neutropenia	100	79 (79)	21 (21)	<0,001
Quimioterapia	109	89 (81,6)	20 (18,4)	<0,001
Transplantes	23	21 (91,3)	2 (8,7)	<0,001

(*) valor de p = comparação entre os indivíduos idosos e adultos jovens e as exposições prévias as condições de risco.

4.3 Distribuição das espécies de *Candida sp.*

Globalmente, as espécies de *Candida* não *albicans* corresponderam a 62,5% (648/1037) da casuística, sendo igualmente prevalente tanto nos indivíduos adultos jovens (64,4%; 366/568) como nos indivíduos idosos (60,1%; 282/469).

Dentre as espécies de *Candida* não *albicans*, *C. tropicalis* foi a espécie mais prevalente nos indivíduos idosos com diferença estatística significativa (52,5% x 47,5%; $p = 0,009$).

As espécies isoladas encontradas na casuística estudada encontram-se descritas na Tabela 8.

Tabela 8. Distribuição das espécies de *Candida* isoladas na população estudada de acordo com a faixa etária.

Espécie	Geral N	Adultos Jovens N (%)	Idosos N (%)	p(*)
<i>C. albicans</i>	389	202 (51,9)	187 (48,1)	0,153
<i>C. tropicalis</i>	240	114 (47,5)	126 (52,5)	0,009
<i>C. parapsilosis</i>	209	127 (60,8)	82 (39,2)	0,051
<i>C. glabrata</i>	64	35 (54,7)	29 (45,3)	0,988
<i>C. guilliermondii</i>	23	11 (47,8)	12 (52,2)	0,498
<i>C. rugosa</i>	32	21 (65,6)	11 (34,4)	0,210
<i>C. krusei</i>	7	4 (57,1)	3 (42,9)	0,603
<i>C. lusitaniae</i>	11	9 (81,8)	2 (18,2)	0,062
<i>Candida</i> sp	62	45 (72,6)	17 (27,4)	0,003
TOTAL	1037	568 (54,8)	469 (45,2)	

(*) valor de p = comparação entre os indivíduos idosos e adultos jovens e as espécies isoladas.

As espécies de *Candida* não *albicans* (N = 648) foram avaliadas quanto às possíveis tendências geográficas e temporais em sua distribuição, sendo os dados ilustrados nos Gráficos 1 e 2.

Sete entre nove centros que reúnem as maiores casuísticas tiveram prevalência de espécies de *Candida* não *albicans* superior a 50% entre os idosos, sendo que não houve modificação de tendência ao longo do período do estudo.

Gráfico 1. Distribuição geográfica das espécies de *Candida* não *albicans* em função da faixa etária.

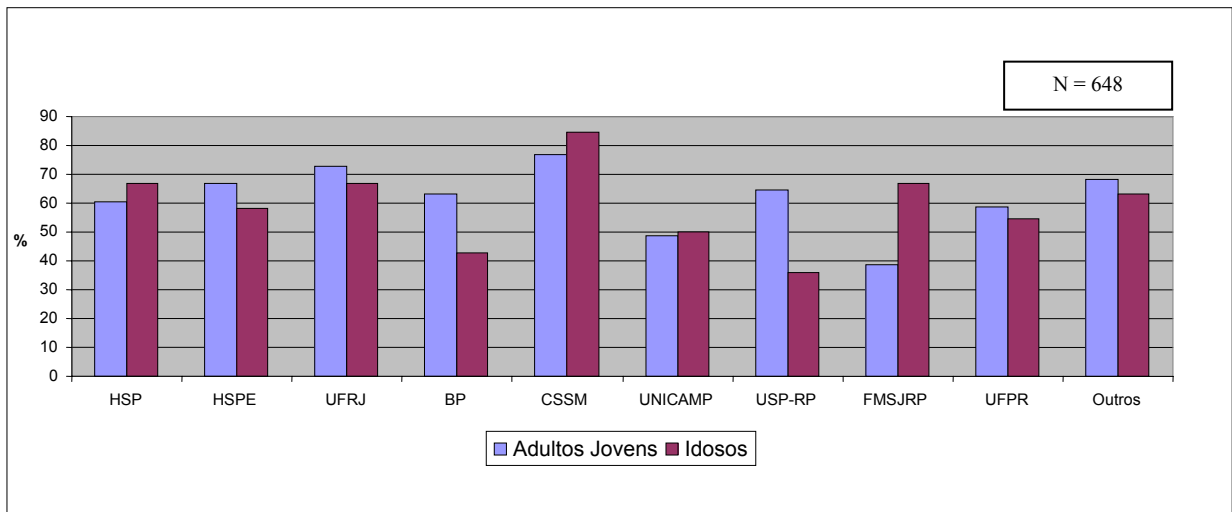
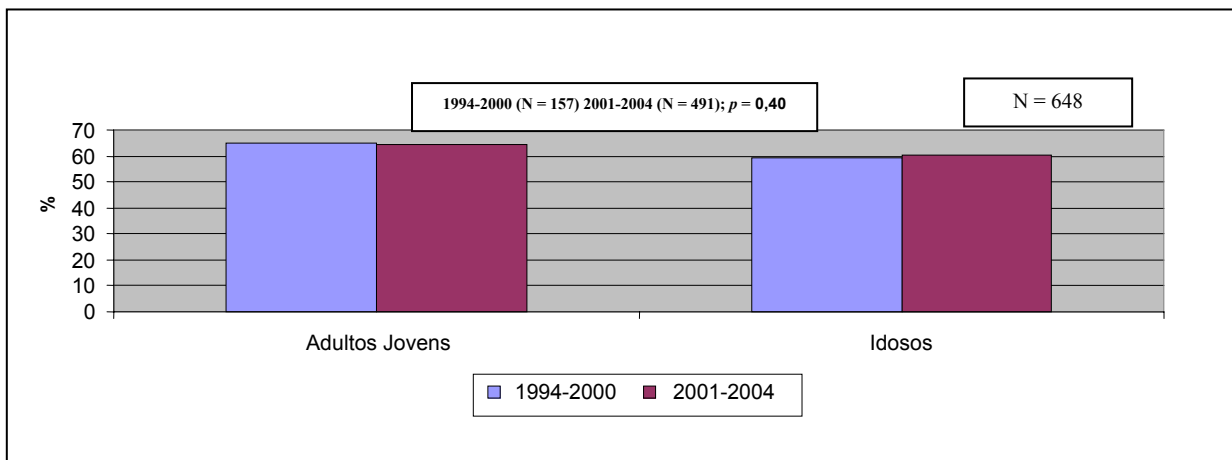


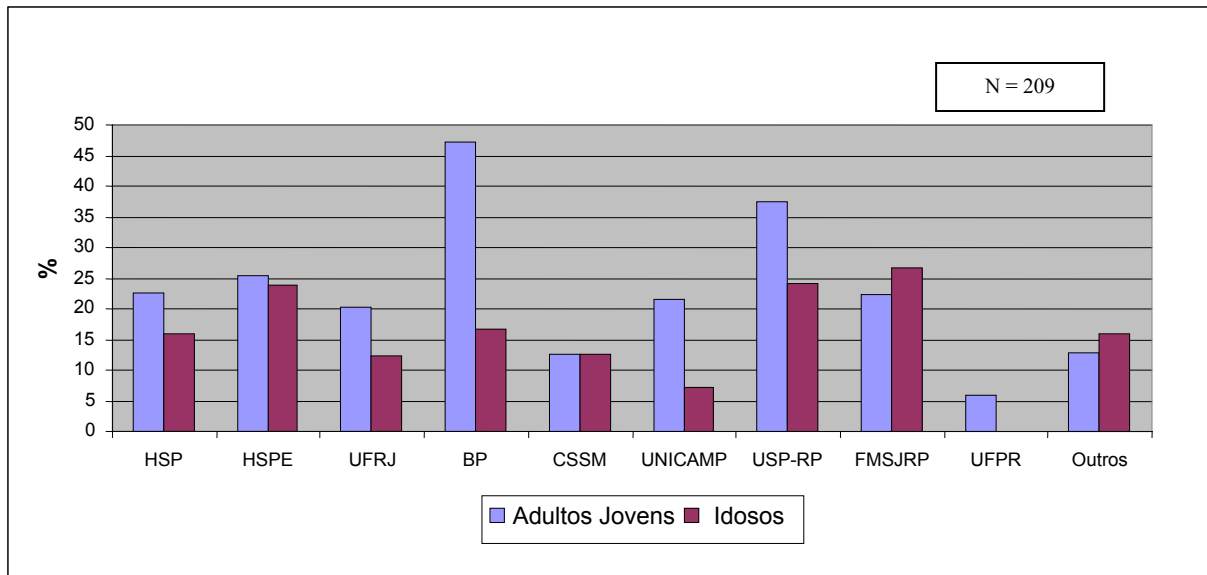
Gráfico 2. Distribuição temporal das espécies de *Candida* não *albicans* em função da faixa etária.



As espécies de *Candida* não *albicans* mais freqüentemente isoladas foram *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. glabrata* sendo sua distribuição avaliada quanto às possíveis tendências geográficas (Gráficos 3 a 5).

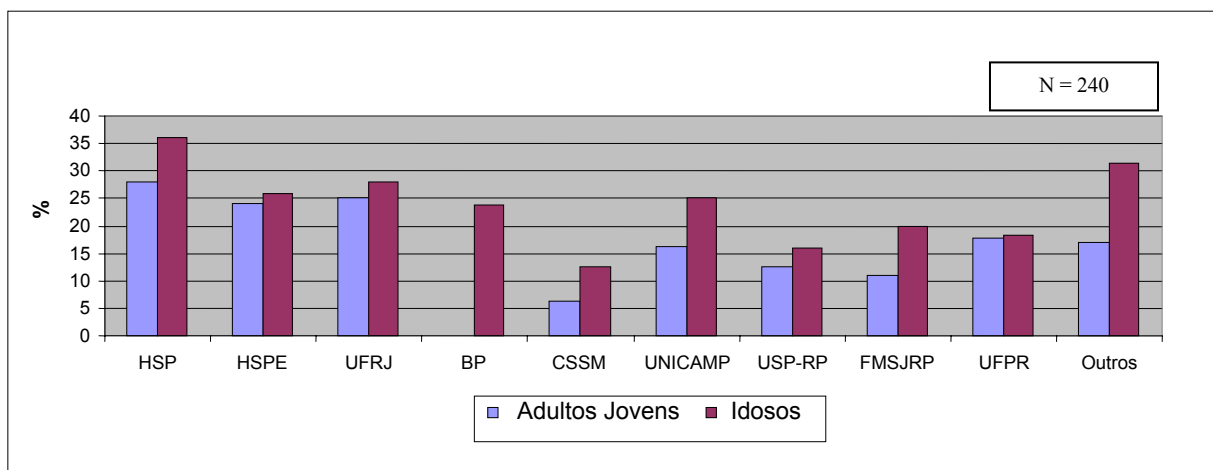
A avaliação descritiva do Gráfico 3 demonstra que em oito dos nove centros a casuística de *C. parapsilosis* foi maior ou igual nos adultos jovens que nos idosos.

Gráfico 3. Distribuição dos episódios de candidemia por *C. parapsilosis* em diferentes centros na população adulta jovem x idosa.



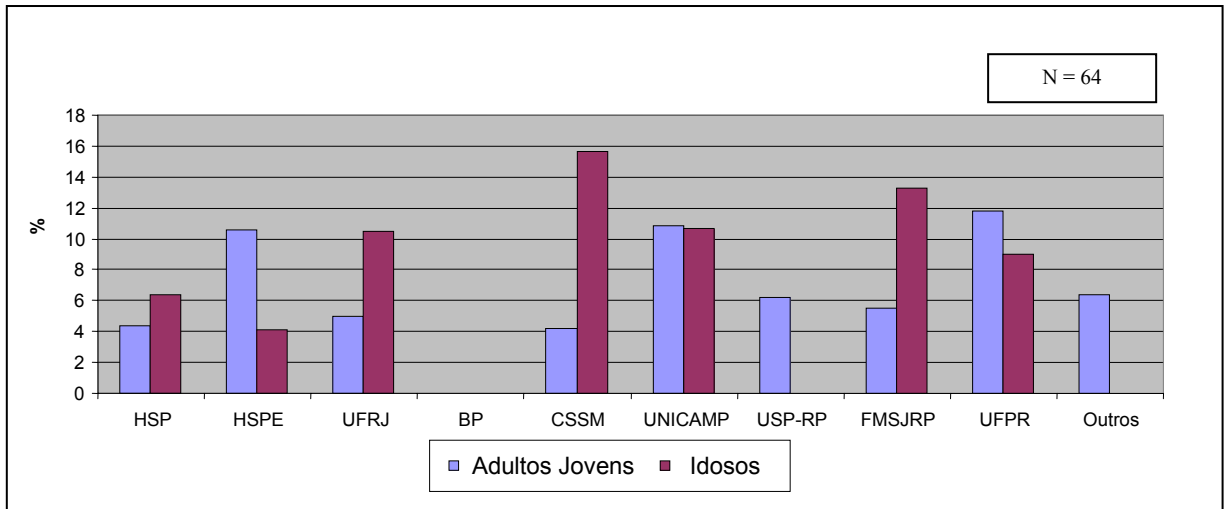
A avaliação descritiva do Gráfico 4 mostra que todos os nove centros tiveram maior casuística de *C. tropicalis* na população de idosos.

Gráfico 4. Distribuição de episódios de candidemia por *C. tropicalis* em diferentes centros na população adulta jovem x idosa.



Em relação à casuística de *C. glabrata* não houve uma tendência clara na distribuição entre adultos jovens e idosos, sendo grande a variação entre os centros.

Gráfico 5. Distribuição de episódios de candidemia por *C. glabrata* em diferentes centros na população adulta jovem x idosa.



No sentido de caracterizar, de forma mais detalhada, o impacto da idade sobre a distribuição de espécies relacionadas à candidemia, os Gráficos 6 a 9 ilustram a prevalência de quatro espécies da *Candida* isoladas em nosso estudo, em nove diferentes faixas etárias.

Gráfico 6. Distribuição dos episódios de candidemia por *C. albicans* em relação à faixa etária.

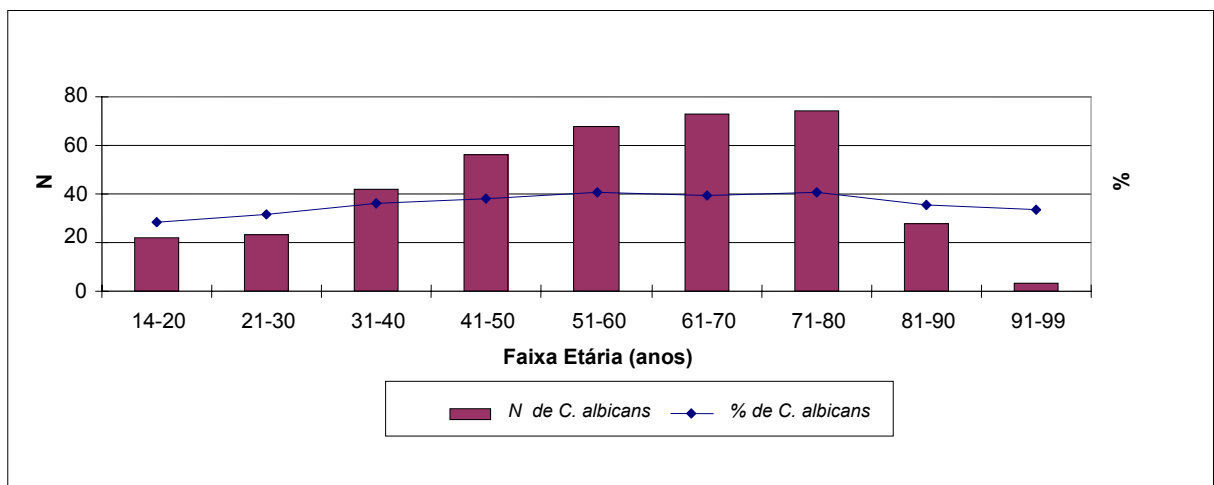


Gráfico 7. Distribuição dos episódios de candidemia por *C. parapsilosis* em relação à faixa etária.

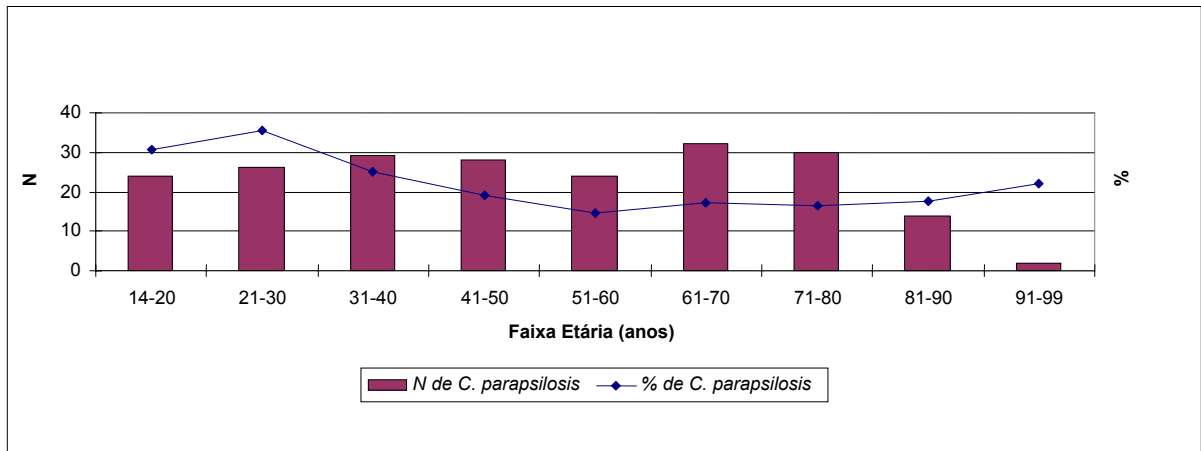


Gráfico 8. Distribuição dos episódios de candidemia por *C. tropicalis* em relação à faixa etária.

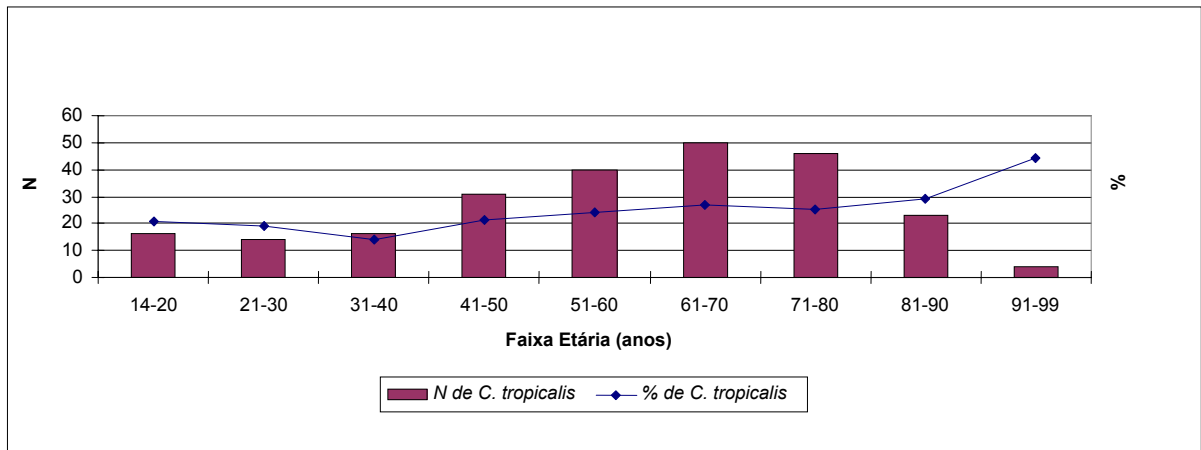
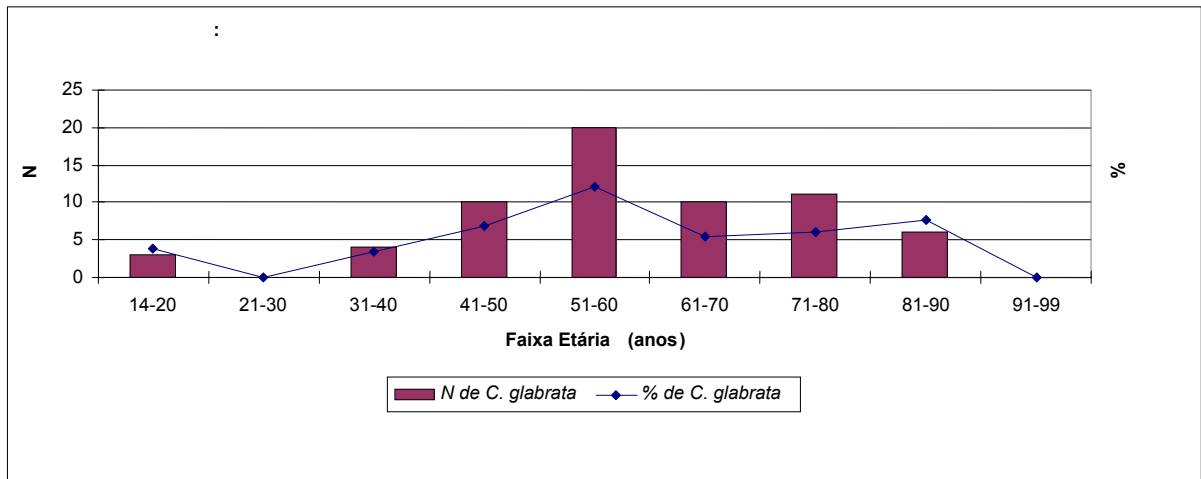


Gráfico 9. Distribuição dos episódios de candidemia por *C. glabrata* em relação à faixa etária.



4.4 Teste de sensibilidade aos triazólicos (fluconazol e voriconazol).

No grupo dos adultos jovens, o teste de susceptibilidade aos antifúngicos foi possível de ser realizado em 461 casos para fluconazol e em 312 casos para voriconazol entre as 568 amostras disponíveis.

No grupo dos idosos, o teste de susceptibilidade aos antifúngicos foi possível de ser realizado em 404 casos para fluconazol e em 291 casos para voriconazol entre as 469 amostras disponíveis.

A sensibilidade dose dependente (SDD) e a resistência ao fluconazol foi encontrada globalmente, em 6,5% (56/865) de todos os casos de candidemia. Em relação à distribuição das espécies, o fenótipo SDD/resistência esteve presente em isolados de 7 espécies, assim distribuídas: *C. krusei* em 85,7% (6/7) das cepas; *C. rugosa* em 70% (14/20); *C. glabrata* em 34,7% (17/49); *Candida sp* em 10% (3/30); *C. tropicalis* em 4,7% (9/191); *C. albicans* em 1,5% (5/339) e *C. parapsilosis* em 1,2% (2/166).

A porcentagem de cepas resistentes ao fluconazol foi analisada com relação à faixa etária e à tendência temporal conforme descritos nas Tabelas 9 e 10, respectivamente.

Não houve diferença na prevalência de SDD/resistência ao fluconazol nas diferentes espécies avaliadas quando consideradas as categorias idosos e adultos jovens. A ocorrência de cepas com sensibilidade dose dependente e/ou resistência ao fluconazol mostrou-se estável ao longo do período do estudo, sendo encontrada em 5,7% (7/123) dos casos no primeiro período e em 6,6% (49/742) no último período ($p = 0,98$).

Tabela 9. Distribuição das cepas resistentes ou SDD ao fluconazol em função da faixa etária.

Espécies testadas para fluconazol (N)	Geral (N = 865)	Adultos jovens (N= 461)	Idosos (N= 404)	p(*)
	SDD/R	SDD/R N (%)	SDD/R N (%)	
<i>C. albicans</i> (339)	5	3 (60)	2 (40)	0,95
<i>C. tropicalis</i> (191)	9	5 (55,5)	4 (44,4)	0,82
<i>C. parapsilosis</i> (166)	2	1 (50)	1 (50)	0,79
<i>C. glabrata</i> (49)	17	10 (58,8)	7 (41,2)	0,99
<i>C. rugosa</i> (20)	14	7 (50)	7 (50)	0,43
<i>C. krusei</i> (7)	6	4 (66,6)	2 (33,3)	0,68
<i>Candida sp</i> (30)	3	3 (100)	0 (0)	0,26
Total (802)	56	33 (58,9)	23 (41,1)	0,38

(*) valor de p = comparação entre indivíduos idosos e adultos jovens e as espécies resistentes ou SDD ao fluconazol isoladas.

Tabela 10. Distribuição temporal das espécies de *Candida* resistentes ou SDD ao fluconazol em função da faixa etária.

Período (N)	Geral	Adultos jovens	Idosos	p (*)
	N	N(%)	N (%)	
1994 – 2000 (123)	7	3 (42,8)	4 (57,2)	
2001 – 2004 (742)	49	30 (61,2)	19 (38,8)	0,42
Total (865)	56	33 (58,9)	23 (41,1)	

(*) valor de p = comparação entre os indivíduos idosos e adultos jovens e a distribuição das espécies resistentes ou SDD ao fluconazol isoladas por períodos.

A sensibilidade dose dependente e a resistência ao voriconazol também foi avaliada e foi encontrada globalmente em 2% (12/603) em todos os casos de candidemia. O fenótipo SDD/resistência esteve presente em isolados de 4 espécies, assim distribuídas: *C. glabrata* em 19,4% (7/36) das cepas; *Candida sp* em 8% (2/25); *C. albicans* em 0,8% (2/240); e *C. tropicalis* em 0,8% (1/126).

A análise da distribuição temporal das espécies de *Candida* resistentes ou SDD ao voriconazol não foi realizada pelo fato deste fármaco ser recente no arsenal terapêutico e todas as amostras testadas encontrarem-se no segundo período do estudo.

A porcentagem de cepas resistentes ao voriconazol também foi analisada com relação à faixa etária dos grupos avaliados conforme descrito na Tabela 11.

Não houve diferença de sensibilidade entre cepas SDD/resistência nas duas faixas etárias, mesmo quando consideradas as diferentes espécies.

Tabela 11. Distribuição das cepas resistentes ao voriconazol em função da faixa etária.

Espécies testadas para voriconazol (N)	Geral	Adultos jovens	Idosos	p(*)
	N = 603	N= 312	N = 291	
	SDD/R	SDD/R N (%)	SDD/R N (%)	
<i>C. albicans</i> (240)	2	1 (50)	1 (50)	0,45
<i>C. glabrata</i> (36)	7	5 (71,4)	2 (28,5)	0,63
<i>C. tropicalis</i> (126)	1	1 (100)	0 (0)	0,75
<i>Candida sp</i> (25)	2	2 (100)	0 (0)	0,54
Total (427)	12	9 (75)	3 (25)	0,10

(*) valor de p = comparação entre indivíduos idosos e adultos jovens e as espécies resistentes ao voriconazol isoladas.

A distribuição por faixa etária das concentrações inibitórias mínimas para o voriconazol em cepas sensíveis e resistentes ao fluconazol também foi analisada e encontra-se descrita na Tabela 12.

Houve um aumento de quatro diluições nos valores da CIM 50 e CIM 90 para o voriconazol quando comparadas cepas sensíveis e resistentes ao fluconazol, independente da faixa etária do grupo.

Tabela 12. Distribuição por faixa etária das CIMs ($\mu\text{g/mL}$) para voriconazol em cepas sensíveis e resistentes ao fluconazol.

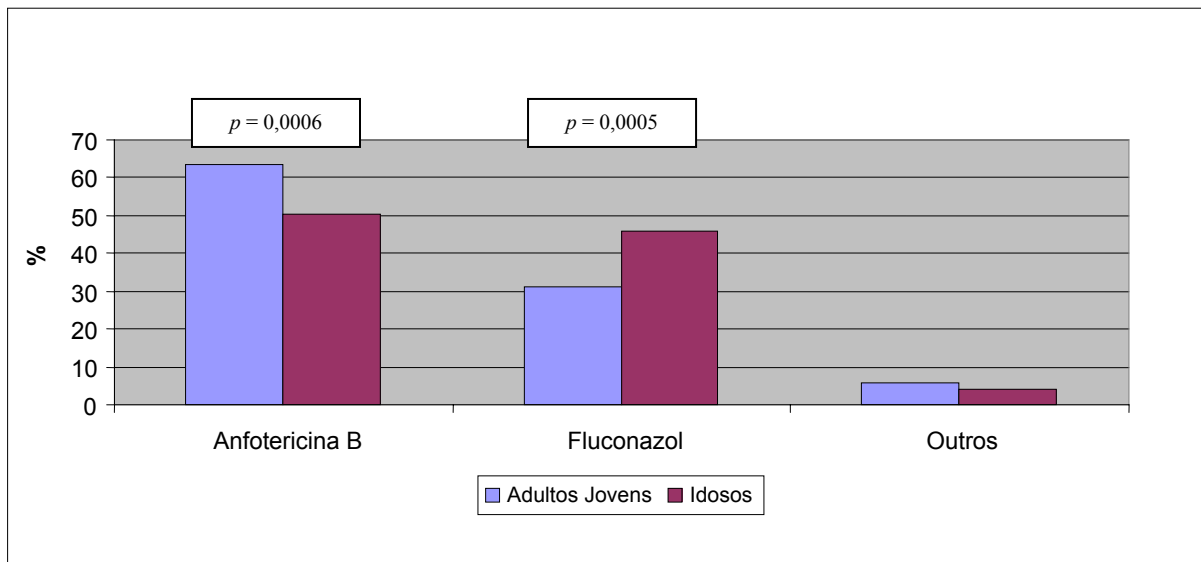
Sensibilidade ao Fluconazol	Fluconazol S	Fluconazol SDD/R
Adultos jovens		
Voriconazol (N = 312)	N = 289 (92,6%)	N= 23 (7,4%)
Variação	0,03 – 1	0,06 – 4
CIM 50	0,03	0,5
CIM 90	0,06	1
CIM \geq 4	0 (0)	1 (4,3%)
Idosos		
Voriconazol (N = 291)	N = 279 (95,9%)	N = 12 (4,1%)
Variação	0,03 – 0,5	0,03 – 4
CIM 50	0,03	0,5
CIM 90	0,06	1
CIM \geq 4	0 (0)	1(8,3%)
Total		
Voriconazol (N= 603)	568 (94,2%)	35 (5,8%)
Variação	0,03 – 1	0,03 – 4
CIM 50	0,03	0,5
CIM 90	0,06	1
CIM \geq 4	0	2 (5,7%)

4.5 Terapêutica.

Globalmente, a terapêutica antifúngica foi instituída em 68,4 % (710/1037) dos pacientes, sendo 57,4% (408/710) dos casos tratados primariamente com anfotericina B e 37,6 % (267/710) dos casos tratados com fluconazol. Menos de 1% (0,4%) dos casos receberam formulações lipídicas de anfotericina B (3/710); 2,9% (21/710) dos pacientes participaram de estudos duplo-cego e 1,5 % (11/710) dos pacientes utilizaram outros antifúngicos.

Na população adulta jovem, 69,7% (396/568) receberam terapêutica antifúngica primária para o episódio de candidemia enquanto que na população idosa esta porcentagem foi de 67% (314/469); $p = 0,33$. Houve predominância de anfotericina B como escolha primária para a população adulta jovem enquanto o fluconazol predominou como escolha primária para os idosos. A escolha da terapêutica antifúngica primária e a distribuição por faixa etária na população estudada encontram-se descritas no Gráfico 10.

Gráfico 10. Escolha terapêutica antifúngica primária em função da faixa etária.



No grupo dos adultos jovens, o tempo para o início do tratamento foi possível de ser calculado em 355 casos e foi em média 3,6 dias variando de -10 a 39 dias. Treze pacientes (3,7 %) já estavam em tratamento empírico quando houve o diagnóstico da candidemia, portanto, dos 342 casos tratados com terapêutica dirigida, a média para o início da terapia antifúngica foi de 3,9 dias (variação de 0-39 dias).

No grupo dos idosos, este intervalo de tempo foi possível de ser calculado em 298 casos e foi em média 3,4 dias variando de -9 a 22 dias. Dezesesseis pacientes (5,3%) já estavam em tratamento empírico quando houve o diagnóstico da candidemia, portanto, dos 282 casos tratados com terapia dirigida, a média para o início de tratamento antifúngico foi de 3,8 dias (variação de 0-22 dias).

Não houve diferença estatística significativa no tempo para o início do tratamento entre os dois grupos estudados ($p = 0,54$).

A retirada do cateter venoso central foi avaliada apenas em 283 dos 568 casos na população adulta jovem e realizada somente em 32,9% (93/283) dos casos. Na população idosa, a retirada foi avaliada em 231 dos 469 casos e realizada em 24,2% (56/231) dos casos.

Houve substancial diferença na prática de retirada do cateter entre as duas populações estudada sendo a abordagem mais conservadora com a manutenção do cateter nos indivíduos idosos ($p = 0,03$).

4.6 Evolução.

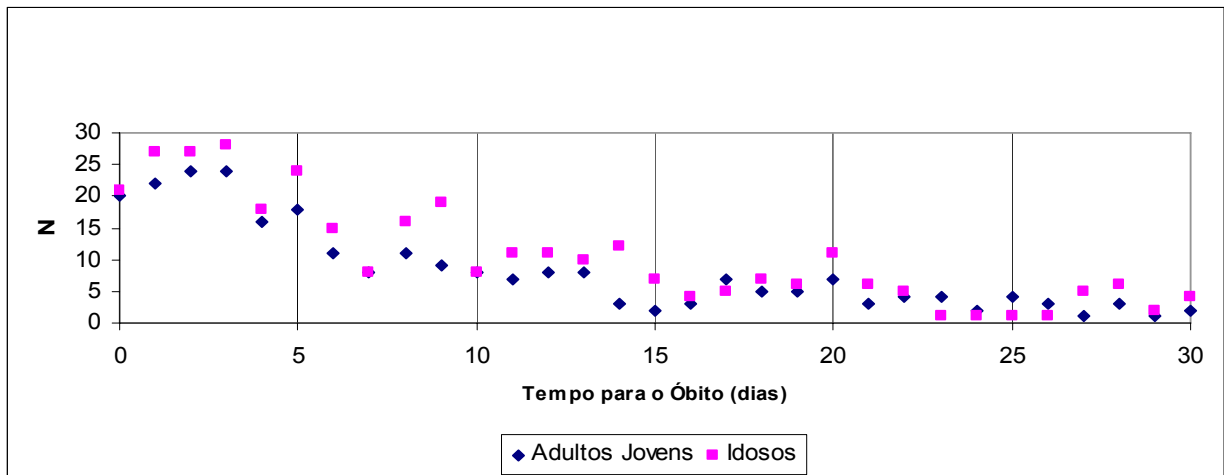
A mortalidade geral em 30 dias foi 56% (580/1037), sendo 44,5% (253/568) nos adultos jovens e 69,7% (327/469) no grupo dos idosos ($p < 0,001$).

A mortalidade ocorreu em 57,7% (335/580) em pacientes do gênero masculino sem diferença estatística significativa entre os gêneros ($p = 0,95$).

A média de tempo entre o diagnóstico de candidemia e o óbito foi de 8,6 dias para os adultos jovens e de 9 dias, para os idosos sem diferença estatística entre os

grupos ($p = 0,48$). A análise de dispersão do tempo para o óbito entre os grupos estudados não demonstra diferença e encontra-se no Gráfico 11.

Gráfico 11. Análise de dispersão do tempo em dias entre o diagnóstico de candidemia e o óbito de acordo com a faixa etária.



A análise de dispersão do tempo para o óbito de acordo com a terapêutica primária instituída nos grupos estudados também não demonstra diferença e encontra-se descrita nos Gráficos 12 e 13.

Gráfico 12. Análise de dispersão do tempo em dias entre o diagnóstico de candidemia e o óbito de acordo com o tratamento instituído na população jovem.

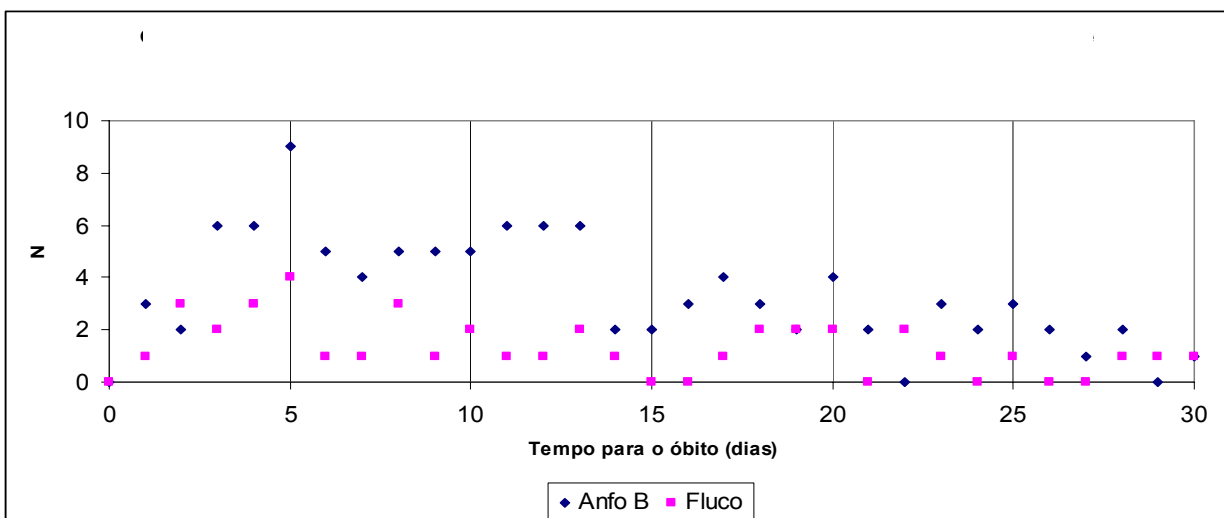
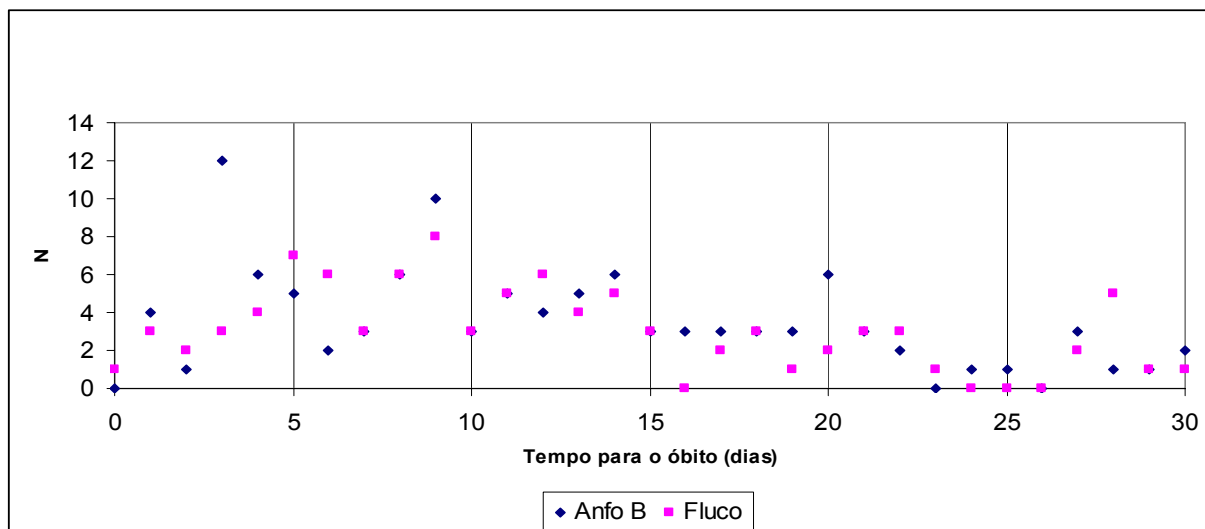


Gráfico 13. Análise de dispersão do tempo em dias entre o diagnóstico de candidemia e o óbito de acordo com o tratamento instituído na população idosa.



A mortalidade foi significativamente maior no período compreendido entre os anos de 2001-2004 (57,7%; 460/796) quando comparado com o período anterior de 1994-2000 (49,8%; 120/241); ($p = 0,02$). Apesar do número maior de centros participantes no segundo período de estudo e, conseqüentemente, número maior de casos de candidemia, tentamos elucidar o motivo da maior mortalidade neste período realizando uma análise comparativa das características da população com candidemia nos dois períodos. Não foi possível a comparação dos escores de gravidade na população estudada nos dois períodos, pois a grande maioria dos escores foi registrada apenas no segundo período. Por outro lado, maior ocorrência de comorbidades esteve presente no segundo período, com exceção da neutropenia e da quimioterapia que foram mais prevalentes no primeiro período. Importante mencionar que a prática de retirada do CVC foi mais freqüente no primeiro período. A Tabela 13 mostra a distribuição dos fatores prognósticos de candidemia validados em estudos anteriores segundo o período do estudo.

Tabela 13. Características clínicas e condições de risco dos pacientes com candidemia em função do período do estudo.

Fatores de risco (N)	Período	Período	p(*)
	1994 – 2000	2001 – 2004	
	N = 241 N (%)	N = 796 N (%)	
Gênero Masculino (598)	146 (60,6)	452 (56,8)	0,33
Idade (média em anos)	50,2	55,7	0,26
Tempo óbito (média em dias)	8,6	8,9	0,52
Tempo candidemia (média em dias)	23,8	25,1	0,18
Tempo início tratamento (média em dias)	2,7	3,6	0,57
Neoplasia (331)	84 (34,9)	247 (31)	0,27
Transplante (23)	0 (0)	23 (2,9)	0,004
Doença Cardíaca (126)	16 (6,6)	110 (13,9)	0,002
Doença Pulmonar (83)	0 (0)	83 (10,5)	< 0,001
Doença imunológica (33)	9 (3,7)	24 (3)	0,53
Doença neurológica (149)	15 (6,2)	134 (16,9)	< 0,001
Diabetes mellitus (155)	26 (10,8)	129 (16,3)	0,03
Diálise (179)	41 (17)	138 (17,4)	0,90
Cirurgia (437)	85 (35,3)	352 (44,2)	0,01
Cirurgia TGI (221)	29 (12)	192 (24,1)	< 0,001
Neutropenia (100)	41 (17)	59 (7,5)	< 0,001
NPT (270)	47 (19,5)	223 (28)	0,008
CVC (643)	146 (60,6)	497 (62,4)	0,60
Retirada do CVC (149)	79 (32,7)	70 (8,8)	< 0,001
Corticóide (393)	90 (37,3)	303 (38,5)	0,82
Quimioterapia (109)	40 (16,6)	69 (8,7)	0,001
Bloqueador H2 (803)	184 (76,3)	619 (79)	0,42
Infecção profunda (32)	11 (4,6)	21 (2,6)	0,12
UTI (394)	64 (26,6)	330 (41,5)	< 0,001

(*) valor de p = comparação entre os períodos do estudo e as características clínicas e condições de risco para candidemia.

A mortalidade foi analisada para os pacientes que não receberam nenhuma terapêutica antifúngica para o episódio de candidemia e para aqueles que receberam alguma terapêutica antifúngica (Tabela 14).

A mortalidade global foi substancialmente maior no grupo dos indivíduos não tratados 68,1% (223/327) quando comparada com o grupo dos tratados 50,3% (357/710); $p < 0,0001$.

Tabela 14. Análise da mortalidade em 30 dias em relação à instituição de terapêutica antifúngica.

Tratamento antifúngico (N)	Mortalidade em 30 dias		p (*)
	Não (%)	Sim (%)	
Tratados (710)	353 (49,7)	357 (50,3)	
Não tratados (327)	104 (31,8)	223 (68,1)	< 0,0001
Total (1037)	457 (44)	580 (56)	

(*) valor de p = comparação da mortalidade em 30 dias entre os grupos tratados e não tratados.

A análise da mortalidade em relação à terapêutica antifúngica primária e a distribuição por faixa etária demonstrou mortalidade significativamente maior entre os indivíduos idosos independente da terapêutica antifúngica primária instituída e encontra-se descrita na Tabela 15.

Tabela 15. Análise da mortalidade em 30 dias em relação à terapêutica antifúngica primária e a distribuição por faixa etária.

Terapêutica antifúngica primária (N)	Mortalidade Geral N (%)	Mortalidade Adultos Jovens N (%)	Mortalidade Idosos N (%)	p (*)
Anfotericina B (408)	211 (51,7)	104/250 (41,6)	107/158 (67,7)	< 0,001
Fluconazol (267)	133 (49,8)	40/123 (32,5)	93/144 (64,5)	< 0,001
Outros (35)	13 (37,1)	8/25 (32)	5/10 (50)	0,44
Total (710)	357 (50,3)	152/398 (38,1)	205/312 (65,7)	

(*) valor de p = comparação entre a mortalidade dos indivíduos adultos jovens e idosos em função da terapêutica antifúngica primária instituída.

A mortalidade na população estudada também foi avaliada de acordo com a espécie isolada sendo que nenhuma espécie demonstrou mortalidade significativamente maior entre os grupos. Vale notar que a mortalidade associada a *C. parapsilosis*, no grupo de idosos foi de aproximadamente 60%, valor este inferior ao observado com outras espécies não-*albicans*, mas ainda assim um achado significativo. A análise da mortalidade em relação à espécie isolada e a distribuição por faixa etária encontram-se descrita na Tabela 16.

Tabela 16. Análise da mortalidade em 30 dias em relação à espécie isolada e a distribuição por faixa etária.

Espécie (N)	Geral N (%)	Adultos jovens N (%)	Idosos	p(*)
<i>C. albicans</i> (389)	234 (60,1)	98/202 (48,5)	136/187 (72,7)	0,48
<i>C. tropicalis</i> (240)	147 (61,2)	60/114 (52,6)	87/126 (69)	0,42
<i>C. parapsilosis</i> (209)	84 (40,2)	36/127 (28,3)	48/82 (58,5)	0,87
<i>C. glabrata</i> (64)	49 (76,5)	24/35 (68,5)	25/29 (86,2)	0,42
<i>C. guilliermondii</i> (23)	3 (13)	1/11 (9)	2/12 (16,6)	0,71
<i>C. krusei</i> (7)	7 (100)	4/4 (100)	3/3 (100)	0,95
<i>C. lusitaniae</i> (11)	2 (18,1)	1/9 (11,1)	1/2 (50)	0,85
<i>Candida</i> sp. (94)	54 (57,4)	29/66 (43,9)	25/28 (89,2)	0,20
Total (1037)	580 (56)	253/568 (44,5)	327/469 (69,7)	

(*) valor de p = comparação entre a mortalidade dos indivíduos idosos e adultos jovens em função da espécie de *Candida* isolada.

Tendo em vista caracterizar, de forma mais detalhada, o impacto da idade sobre a mortalidade em diferentes espécies de *Candida* sp., os Gráficos 14 a 17 ilustram as taxas de mortalidade global observada com as quatro principais espécies de *Candida* isoladas no estudo, em função de nove faixas etárias.

A mortalidade por *C. albicans* gira em torno de 40% dos 14 aos 50 anos e aumenta com porcentagens acima de 50% a partir dos 51 anos. A mortalidade por *C. parapsilosis* é menor e somente ultrapassa os 50% na faixa etária a partir dos 71 anos. Já a mortalidade por *C. tropicalis* ultrapassa os 50% em faixas etárias bem menores, a partir dos 21 anos e a mortalidade por *C. glabrata* é alta em todas as faixas etárias.

Gráfico 14. Distribuição dos episódios de candidemia por *C. albicans* e respectiva mortalidade em relação à faixa etária.

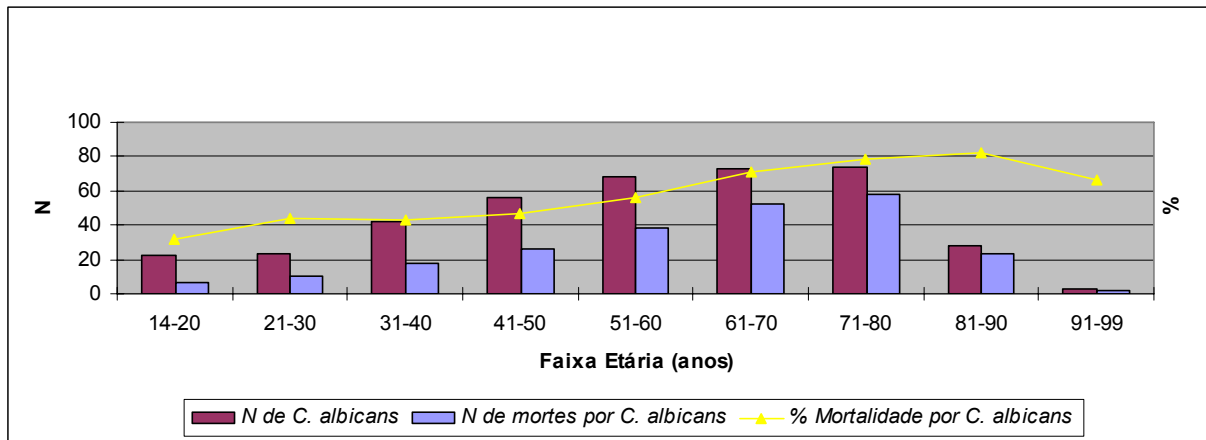


Gráfico 15. Distribuição dos episódios de candidemia por *C. parapsilosis* e respectiva mortalidade em relação à faixa etária.

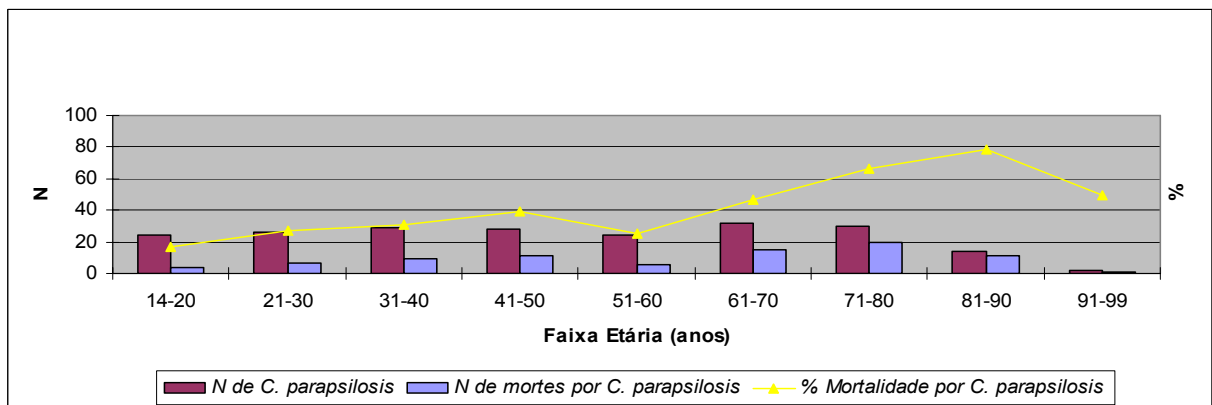


Gráfico 16. Distribuição dos episódios de candidemia por *C. tropicalis* e respectiva mortalidade em relação à faixa etária.

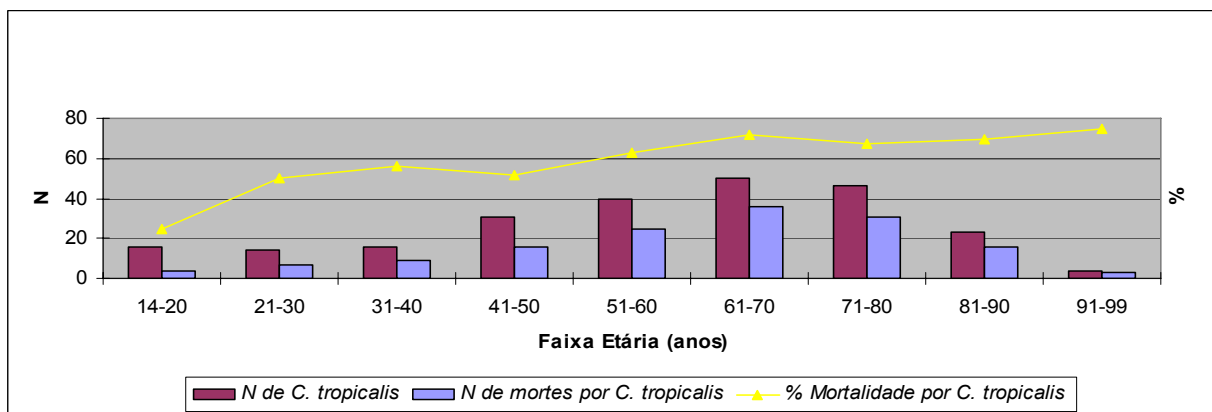
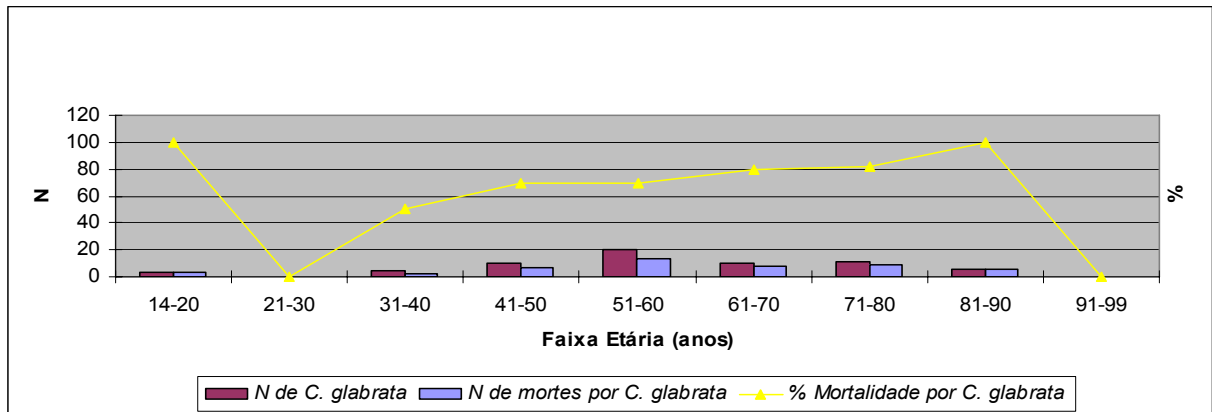
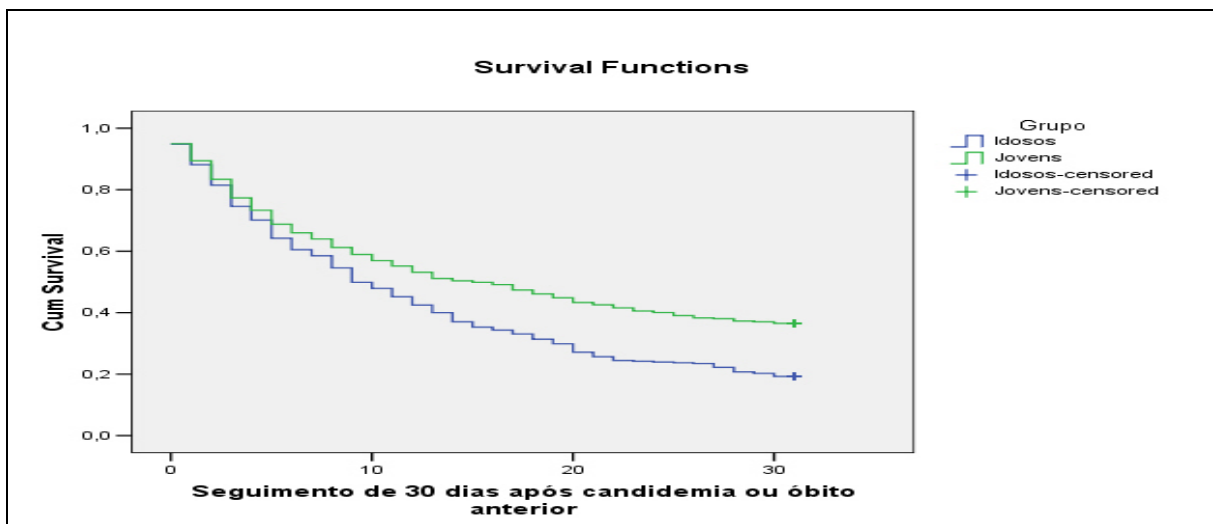


Gráfico 17. Distribuição dos episódios de candidemia por *C. glabrata* e respectiva mortalidade em relação à faixa etária.



A análise da curva de sobrevida em 30 dias foi de 36,5% para o grupo dos adultos jovens e de 19,3% para os idosos com diferença estatística significativa entre os dois grupos estudados ($p < 0,001$) e encontra-se descrita no Gráfico 18.

Gráfico 18. Curva de sobrevida para os grupos estudados.



4.7 Fatores prognósticos.

Os fatores que contribuíram para a mortalidade foram identificados por análise uni e multivariada separadamente por faixa etária.

4.7.1 Fatores prognósticos dos adultos jovens.

Comparando-se as condições de risco de pacientes adultos jovens que sobreviveram em relação àqueles que evoluíram para óbito foi possível definir fatores prognósticos em análise uni e multivariada (Tabelas 17 e 18). Em análise multivariada, os fatores que contribuíram de forma independente para maior risco de óbito entre a população adulta jovem foram: idade, a presença de doença pulmonar, nutrição parenteral total, diálise e escore APACHE II > 20. Infecção por *C. parapsilosis* nesta população foi fator protetor para o óbito.

Tabela 17. Análise univariada das condições de risco para mortalidade na população adulta jovem com candidemia.

Variável (N)	Óbito		p (*)
	Não N = 315 (55,4 %)	Sim N = 253 (44,5 %)	
Gênero Masculino (320)	179 (56,8)	141 (55,7)	0,79
Idade (média)	37,1	42,2	< 0,001
Espécie isolada			
<i>C. albicans</i> (202)	104 (33)	98 (38,7)	0,18
<i>C. tropicalis</i> (114)	54 (17,1)	60 (23,7)	0,05
<i>C. parapsilosis</i> (127)	91 (28,8)	36 (14,2)	< 0,001
<i>C. glabrata</i> (35)	11 (3,5)	24 (9,5)	0,004
<i>C. krusei</i> (4)	0 (0)	4 (1,6)	0,03
Unidade de Internação			
Clínica Médica (186)	110 (34,9)	76 (30)	0,15
Clínica Cirúrgica (107)	74 (23,5)	33 (13)	0,001
Ginecologia (3)	1 (0,3)	2 (0,8)	0,43
Unidade de Terapia Intensiva (185)	77 (24,4)	108 (42,7)	< 0,001
Emergência (33)	15 (4,8)	18 (7,1)	0,23
Hematologia/Oncologia (54)	37 (11,7)	17 (6,7)	0,04
Doenças de base			
Neoplasia (183)	86 (33,9)	97 (30,8)	0,41
SIDA (35)	19 (6,3)	16 (5,0)	0,86
Doença cardiológica (41)	21 (6,6)	20 (7,9)	0,62
Doença pulmonar (33)	7 (2,2)	26 (10,3)	< 0,001
Doença hepática (40)	15 (4,8)	25 (9,8)	0,02
Diabetes mellitus (45)	20 (6,3)	25 (9,8)	0,15
Doença imunológica (23)	11 (3,5)	12 (4,7)	0,52
Doença neurológica (88)	46 (14,6)	42 (16,6)	0,56
Condições de risco			
Cirurgia (242)	130 (41,2)	112 (44,2)	0,49
Cirurgia Abdominal (106)	50 (15,9)	56 (22,1)	0,05
Neutropenia (79)	45 (14,3)	34 (13,4)	0,80
Nutrição Parenteral Total (157)	70 (22,2)	87 (34,4)	0,001
Diálise (97)	36 (11,4)	61 (24,1)	< 0,001
Cateter Venoso Central (278)	138 (43,8)	140 (55,3)	0,006
Corticóide (211)	103 (32,7)	108 (42,7)	0,02
Quimioterapia (89)	55 (17,4)	34 (13,4)	0,20
Bloqueador H2 (422)	221 (70,1)	201 (79,4)	0,01
Transplante (21)	13 (4,1)	8 (3,1)	0,65
Tratamento			
Sem tratamento (170)	70 (22,2)	100 (39,5)	< 0,001
Com tratamento (398)	245 (77,7)	153 (60,4)	
Anfotericina B (250)	146 (46,5)	104 (41,1)	0,08
Fluconazol (123)	83 (26,4)	40 (15,8)	0,10
Infecção profunda (26)	15 (4,8)	11 (4,3)	0,81
APACHE II > 20 (N=58)	9 (2,8)	49 (19,3)	< 0,001
KARNOFSKY > 30 (N=77)	49 (15,5)	28 (11)	0,12

(*) valor de p = comparação entre as condições de risco e a mortalidade dos indivíduos adultos jovens com candidemia.

Tabela 18. Análise multivariada das condições de risco para mortalidade na população adulta jovem com candidemia.

Variável	OR	IC 95%	p
NPT	8,01	1,08 – 59,0	0,04
Doença pulmonar	5,96	2,31 – 15,3	< 0,001
Diálise	2,23	1,40 – 3,56	0,001
APACHE II > 20	1,40	1,20 – 1,65	< 0,001
Idade	1,02	1,01 – 1,03	0,001
<i>C. parapsilosis</i>	0,45	0,28 – 0,71	0,001

4.7.2 Fatores prognósticos dos idosos.

Comparando-se as condições de risco de pacientes idosos que sobreviveram em relação àqueles que evoluíram para óbito foi possível definir fatores prognósticos em análise uni e multivariada (Tabelas 19 e 20). Em análise multivariada, os fatores que contribuíram de forma independente para maior risco de óbito entre a população idosa foram: escore APACHE II > 20, presença de doença cardíaca, doença pulmonar, diálise, cirurgia abdominal e uso de corticóide. Infecção por *C. parapsilosis* e escore KARNOFSKY > 30 foram fatores protetores para o óbito nos idosos.

Tabela 19. Análise univariada das condições de risco para mortalidade na população idosa com candidemia.

Variável (N)	Óbito		p(*)
	Não N = 142 (30,3 %)	Sim N = 327 (69,7 %)	
Gênero Masculino (278)	84 (59,1)	194 (59,3)	1,0
Idade (média)	71,8	73,1	0,14
Espécie isolada			
<i>C. albicans</i> (187)	51 (35,9)	136 (41,5)	0,05
<i>C. tropicalis</i> (126)	39 (27,4)	87 (26,6)	0,82
<i>C. parapsilosis</i> (82)	34 (23,9)	48 (14,7)	0,01
<i>C. glabrata</i> (29)	4 (2,8)	25 (7,6)	0,22
<i>C. krusei</i> (3)	0 (0)	3 (0,9)	0,11
Unidade de Internação			
Clínica Médica (123)	50 (35,2)	73 (22,3)	0,003
Clínica Cirúrgica (95)	34 (23,9)	61 (18,7)	0,19
Ginecologia (4)	0 (0)	4 (1,2)	0,23
Unidade de Terapia Intensiva (209)	45 (31,7)	164 (50,2)	< 0,001
Emergência (30)	9 (6,3)	21 (6,4)	0,97
Hematologia/Oncologia (8)	4 (2,8)	4 (1,2)	0,22
Doenças de base			
Neoplasia (148)	42 (29,6)	106 (32,4)	0,58
SIDA (2)	0 (0)	2 (0,6)	1,0
Doença cardiológica (85)	19 (13,4)	66 (20,2)	0,09
Doença pulmonar (50)	5 (3,5)	45 (13,8)	0,001
Doença hepática (16)	4 (2,8)	12 (3,7)	0,78
Diabetes mellitus (110)	33 (23,2)	77 (23,5)	1,0
Doença imunológica (10)	2 (1,4)	8 (2,4)	0,73
Doença neurológica (61)	22 (15,5)	39 (11,9)	0,29
Condições de risco			
Cirurgia (195)	55 (38,7)	140 (42,8)	0,41
Cirurgia Abdominal (115)	28 (19,7)	87 (26,6)	0,01
Neutropenia (21)	8 (5,6)	13 (3,4)	0,46
Nutrição Parenteral Total (113)	27 (19)	86 (26,3)	0,09
Díálise (82)	18 (12,7)	64 (19,6)	0,07
Cateter Venoso Central (365)	101 (71,1)	264 (80,7)	0,02
Corticóide (182)	42 (29,6)	140 (42,8)	0,007
Quimioterapia (20)	6 (4,2)	14 (4,3)	0,97
Bloqueador H2 (381)	105 (73,9)	276 (84,4)	0,01
Transplante (2)	0 (0)	2 (0,6)	1,0
Tratamento			
Sem tratamento (157)	34 (23,9)	123 (37,6)	0,003
Com tratamento (312)	108 (76)	204 (62,3)	
Anfotericina B (158)	51 (36,2)	107 (32,7)	0,50
Fluconazol (144)	51 (36,2)	93 (28,4)	0,10
Infecção profunda (6)	0 (0)	6 (1,8)	0,18
APACHE II > 20 (N=52)	8 (5,6)	44 (13,4)	0,013
KARNOFSKY > 30 (N=47)	22 (15,4)	25 (7,6)	0,009

(*) valor de p = comparação entre as condições de risco e a mortalidade dos indivíduos idosos com candidemia.

Tabela 20. Análise multivariada das condições de risco para mortalidade na população idosa com candidemia.

Variável	OR	IC 95%	p
Doença pulmonar	3,93	1,47 – 10,5	0,006
Doença cardíaca	1,94	1,05 – 3,57	0,033
Diálise	1,85	1,07 – 3,19	0,026
Corticóide	1,81	1,15 – 2,83	0,009
Cirurgia Abdominal	1,76	1,06 – 2,94	0,028
APACHE II > 20	1,09	1,00 – 1, 19	0,03
KARNOFSKY >30	0,18	0,05 – 0,58	0,004
<i>C. parapsilosis</i>	0,47	0,28 – 0,80	0,006

5. DISCUSSÃO

Infecções em pacientes idosos são atualmente um grande problema de saúde pública que somente recentemente tem sido reconhecido como tal e recebido atenção da classe médica (High, 2002).

O crescimento da população de idosos, em números absolutos e relativos, é um fenômeno mundial e está ocorrendo a um nível sem precedentes. Em 1950, eram cerca de 204 milhões de idosos no mundo e, já em 1998, quase cinco décadas depois, este contingente alcançava 579 milhões de pessoas, um crescimento de quase 8 milhões de pessoas idosas por ano. As projeções indicam que, em 2050, a população idosa será de 1.900 milhões de pessoas, montante equivalente à população infantil de 0 a 14 anos de idade (Andrews, 2000). Outros aspectos importantes para explicar este fenômeno, na visão de Andrews são os seguintes: a) desde 1950, a esperança de vida ao nascer em todo o mundo aumentou 19 anos; b) hoje em dia, uma em cada dez pessoas tem 60 anos de idade ou mais; para 2050, estima-se que a relação será de um para cinco para o mundo em seu conjunto, e de um para três para o mundo desenvolvido; c) segundo as projeções, o número de centenários aumentará 15 vezes, de aproximadamente 145.000 pessoas em 1999 para 2,2 milhões em 2050 e; d) entre 1999 e 2050 o coeficiente entre a população ativa e inativa, isto é, o número de pessoas entre 15 e 64 anos de idade por cada pessoa de 65 ou mais, diminuirá em menos da metade nas regiões desenvolvidas e em uma fração ainda menor nas menos desenvolvidas.

No Brasil, considerando a continuidade das tendências verificadas para as taxas de fecundidade e longevidade da população, as estimativas para os próximos 20 anos indicam que a população idosa poderá exceder 30 milhões de pessoas ao final deste período, chegando a representar quase 13% da população. A análise da evolução da relação idoso/criança mostra que a proporção de idosos vem crescendo mais rapidamente que a proporção de crianças: de 15,9% em 1980, passou para 21,0% em 1991, e atingiu 28,9%, em 2000. Em outras palavras, se em 1980 existiam cerca de 16 idosos para cada 100 crianças, 20 anos depois essa relação praticamente dobra, passando para quase 30 idosos por cada 100 crianças. Assim, embora a fecundidade ainda seja a principal componente da dinâmica demográfica brasileira, em relação à população idosa é a longevidade que vem progressivamente

definindo seus traços de evolução (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2003).

De modo geral, vem se observando um crescimento da população de idosos de forma mais acentuada nos países em desenvolvimento, embora este contingente ainda seja proporcionalmente bem inferior ao encontrado nos países desenvolvidos. Em relação aos países da América Latina, o Brasil assume uma posição intermediária com uma população de idosos correspondendo a 8,6% da população total. Mas, a região latino-americana apresenta uma grande diversidade, com a proporção de idosos variando de 6,4% na Venezuela a 17,1% no Uruguai. As populações européias apresentam, caracteristicamente, proporções mais elevadas, com os idosos representando algo em torno de 1/5 da população de seus países (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2003).

Segundo dados do US Census Bureau a população idosa (> 65 anos de idade) irá exceder um bilhão de pessoas em 2030. Dados de projeção demonstram que a proporção da população idosa será cerca de 19,6% e 23% da população na América do Norte e Europa, respectivamente, comparado com 4,6% na África e 11,5% na Ásia e América Latina. Estima-se ainda que mais de ¾ da população idosa estarão vivendo em países em desenvolvimento (Gavazzi et al., 2004).

O aumento proporcional da população idosa nos países em desenvolvimento é mais rápido que o aumento observado nos países desenvolvidos (Kalache, 1996).

A transição demográfica está associada com uma transição epidemiológica nas causas de morte. Ao mesmo tempo, que ocorre uma diminuição do número de mortes na infância é esperado um aumento na proporção do número de mortes documentadas na velhice. As causas de morte nos idosos são majoritariamente doenças cardiovasculares, neoplasias e complicações decorrentes do diabetes mellitus. Entretanto, existe um questionamento sobre a contribuição das infecções nas mortes dos indivíduos idosos associadas a doenças degenerativas e as neoplasias (Yoshikawa, 2000).

Dados estatísticos da Organização Mundial de Saúde (OMS) sugerem que na Europa e EUA cerca de 5% da população com mais de 60 anos de idade falecem

em consequência de um processo infeccioso, enquanto na África esta porcentagem chega a 20% (World Health Organization, 2002).

Certas infecções são mais prevalentes nos indivíduos idosos do que nos adultos jovens, como a pneumonia e a infecção do trato urinário, cuja prevalência varia de 3 a 20 vezes mais, respectivamente, nesta população (Gavazzi, Krause, 2002). As infecções mais comumente encontradas nos idosos são as infecções comunitárias e causadas por bactérias e incluem as infecções urinárias, pneumonia, diverticulite, endocardite, bacteremia e infecções de pele e partes moles com ênfase para o pé diabético (Yoshikawa, 2000). Por outro lado, a frequência das infecções bacterianas nosocomiais também é fortemente influenciada pela idade, não só pelo aumento da frequência das hospitalizações, mas também devido ao aumento do risco de infecção por dia de hospitalização (Emori et al., 1991). Este fato também pode ser verificado em pacientes idosos institucionalizados ou tratado em serviços de home care (Garibaldi, 1999). Outras infecções bacterianas de importância clínica nos idosos, mas infreqüentes e que indicam decréscimo da função imune, incluem a tuberculose e a pneumonia por *Legionella pneumoniae* (Rajagopalan, 2001). Infecções virais são raras quando comparadas com a população adulta jovem, com exceção para influenza e reativação de herpes zoster (Schmader, 1999; Simonsen, 1999). Já as infecções fúngicas oportunistas têm se tornado uma preocupação crescente nesta faixa etária, pois os idosos cada vez mais são candidatos a transplantes de órgãos e são submetidos a regimes agressivos de quimioterapia contra tumores e a drogas imunossupressoras para doenças degenerativas (Kauffman, 2001).

A maior susceptibilidade dos idosos para infecção deve-se, sobretudo, ao declínio da função imune que acompanha a idade. O termo imunossenescência refere-se justamente a disfunção do sistema imunológico relacionado à idade e tem sido grande objeto de estudo em diversas áreas, principalmente, no que se refere à resposta imunológica frente às doenças infecciosas. Apesar de alguns resultados contraditórios, existe um consenso de que não existem alterações quantitativas nas células do sistema imunológico com o avançar da idade. Entretanto, alterações qualitativas têm sido relatadas na mesma situação e estudos têm comprovado que os indivíduos idosos possuem diminuição da função imune humoral e celular sendo

que os elementos da imunidade inata são preservados. Sendo assim, ocorre uma redução na capacidade de fagocitose e morte de patógenos, a secreção de citocinas é alterada bem como a indução das citocinas pró-inflamatórias após estímulo séptico não são adequadamente controladas pelos mecanismos anti-inflamatórios, há um decréscimo na produção de anticorpos específicos e um aumento na produção de auto-anticorpos (Castle, 2000). Estas alterações imunológicas, além de aumentarem o risco de infecção, também contribuem para maior mortalidade por sepse grave e choque séptico nos pacientes idosos (Opal et al., 2005).

Além da imunossenescência, alguns outros fatores contribuem para uma maior predisposição para infecções nesta população. Modificações anatômicas e fisiológicas nas barreiras cutaneomucosas na pele, na bexiga e nos sistemas respiratório e digestivo desempenham papel importante na prevenção de infecções. A remoção eficiente dos microrganismos de sítios estéreis ou colonizados é crucial para a prevenção de infecção e, portanto, a diminuição dos mecanismos de depuração mucociliar brônquicos, a diminuição do reflexo da tosse, a diminuição da acidez gástrica que facilita a colonização das vias aéreas através do refluxo, a redução da capacidade vesical, as mudanças hormonais do uroepitélio, o acúmulo de volume urinário residual e o decréscimo da motilidade intestinal são alguns dos fatores que contribuem para o aumento do risco de infecção nos idosos (Yoshikawa et al., 1996; Klontz et al., 1997; Meyer, 2001; Yamaya et al., 2001). Sendo assim, podemos entender porque as topografias mais freqüentes de infecções nos indivíduos idosos compreendem o trato respiratório, o trato urinário e o trato gastrointestinal.

Dados estatísticos também demonstram claramente um aumento da incidência de sepse com o aumento da idade (Angus et al., 2001). A incidência de sepse entre indivíduos com mais de 85 anos de idade foi 26,2/1000 indivíduos o que representa cem vezes mais a incidência observada entre indivíduos de 5 a 14 anos de idade (Martin et al., 2003).

Estudos da América do Sul, Índia e África investigando o impacto global das infecções em pacientes idosos concluíram que, comparado com a população jovem, os idosos com infecção são hospitalizados mais freqüentemente e possuem maior taxa de mortalidade, maior duração da hospitalização e maior risco de incapacidade

(Gavazzi et al., 2004). Vale lembrar que os fluxogramas decisórios sobre condutas de internação em infecções respiratórias e o próprio cálculo do escore de gravidade APACHE II são fortemente influenciados pela avaliação da faixa etária. Além disso, os idosos são mais propensos a aquisição de infecções durante a hospitalização e as deficiências das práticas de controle de infecção aumenta a magnitude deste problema nos países em desenvolvimento (Wang, Zhou, 2001).

Em relação às infecções da corrente sangüínea, existem poucos estudos sobre a prevalência desta complicação na população idosa, sobretudo fungemias.

Martin et al. (2003), analisando dados de 500 hospitais americanos demonstraram que os pacientes idosos são mais acometidos de infecções por bactérias Gram negativas (RR 1,31; IC 95% 1,27 – 1,35), de infecções localizadas no trato respiratório (RR 1,29; IC 95% 1,25 – 1,33) e no trato urinário (RR 1,38; IC 95% 1,32 – 1,44) quando comparados com indivíduos jovens.

Crane et al. (2007), analisando infecções da corrente sanguínea na população geriátrica num estudo retrospectivo de vigilância baseada na população nos EUA, encontraram como principal patógeno causador de infecção da corrente sanguínea, o *S. aureus* com prevalência de 54%.

No Brasil, no período de 2004 a 2007, quatro estudos prospectivos foram publicados e descreveram a realidade da sepse no país. Nestas coortes envolvendo um total de 5.956 pacientes, a média de idade variou de 58 a 66,4 anos e a mortalidade geral de 22,3 a 54,9% demonstrando a grande participação da população idosa nesta síndrome infecciosa. Infelizmente, os autores não informaram a prevalência da casuística em diferentes faixas etárias (Silva et al., 2004; Sales Júnior et al.; 2006; Sogayar et al., 2008; Teles et al., 2008).

Estudos brasileiros de vigilância microbiológica demonstram que o principal patógeno causador de infecções da corrente sanguínea é o *S. aureus*, seguido da *E. coli*. Mais uma vez, e por se tratar de estudos microbiológicos, os autores não detalharam a participação dos idosos na casuística (Sader et al., 2004).

Portanto, não existem dados nacionais a respeito de infecções da corrente sanguínea na população idosa.

Os poucos estudos na literatura analisando infecções da corrente sangüínea na população geriátrica possuem foco em infecções bacterianas. Há poucos estudos disponíveis na literatura médica sobre a prevalência das infecções hematogênicas por *Candida* spp na população idosa. Embora a grande maioria dos estudos epidemiológicos indique a idade como uma variável relevante de risco, existem poucas publicações com foco específico de candidemia nos idosos. Nas análises de casuísticas de candidíase hematogênica, a participação dos idosos varia de 24 a 46% nos EUA; 41,5 a 57,1% na Europa e 38% no Oriente e Oceania (Luzzati et al., 2000; Blumberg et al., 2001; Diekema et al., 2002; Swinne et al., 2004; Al-Tawfiq, 2007).

No Brasil não existem dados de prevalência de candidemia nos idosos. Somente dois estudos de vigilância publicados fazem menção da porcentagem dos idosos nas séries de casuísticas com variação de 21,9 a 48% e os demais estudos apenas relatam a mediana de idade encontrada que varia de 28 a 59 anos de idade (Chang et al., 2008; Hinrichsen et al., 2008; Aquino et al., 2005; Colombo et al., 2006).

O presente estudo analisou um banco de dados com 1037 episódios de candidemia constituído a partir da colaboração de 14 hospitais terciários distribuídos em 10 cidades brasileiras, com dados coletados num período de 10 anos. Neste banco de dados a participação dos idosos na casuística de candidemia foi de 45,2%.

A análise da participação dos idosos nos centros participantes demonstrou uma variação de 28,8 a 68,9% sendo que em dois centros esta participação foi maioria. Um destes centros é o Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo que é uma instituição prestadora de serviços de saúde ao funcionário público estadual e, portanto, composta de grande contingente de aposentados. A análise do perfil do usuário do HSPE mostra que 32% da população usuária estão acima dos 60 anos de idade (Instituto de Assistência ao Servidor Público Estadual de São Paulo, 2009). O outro centro é o Hospital Beneficência Portuguesa que é uma instituição prestadora de serviços de saúde à comunidade portuguesa, cuja participação dos fundadores da colônia constitui importante clientela e é uma instituição predominante cirúrgica e de referência para cirurgias cardíacas. Considerando que as cardiopatias congênitas que necessitam de cirurgias foram

excluídas por conta da faixa etária, a explicação para o atendimento dos idosos neste hospital pode residir no fato do atendimento de pacientes com patologias valvulares ou coronarianas que necessitem de procedimentos cirúrgicos serem mais freqüente em faixas etárias elevadas.

A análise da participação dos idosos por período demonstrou um aumento significativo no segundo período do estudo (48,8%) quando comparado com o primeiro período (33,6%). Embora esta diferença tenha em parte, relação com o tamanho amostral diferente dos dois períodos (241 x 796), a maior porcentagem de idosos pode também ser explicada pela maior tendência de desospitalização do atendimento, reservando a hospitalização para casos de maior gravidade com múltiplas comorbidades, situações estas mais freqüentes nos idosos e também, pelo aumento da sobrevida dos mesmos no decorrer do estudo graças às melhorias das condições sócio-econômicas vivenciadas no país.

Estudos de vigilância têm demonstrado que as infecções fúngicas nosocomiais são mais freqüentemente encontradas em Unidades de Terapia Intensiva do que em outras unidades de internação (Blumberg et al., 2001; Blot et al., 2001; Kibbler et al., 2003; Fujitani et al., 2006; Colombo et al., 2007). Este fato pode ser explicado pelo número de procedimentos invasivos realizados em Unidades de Terapia Intensiva como: cateterização venosa central para administração de fluidos, hemoderivados e monitorização hemodinâmica; cateterização urinária; ventilação mecânica e outros procedimentos invasivos que predispõem a infecção. Outra explicação seria o progresso e os avanços nos procedimentos médicos e cirúrgicos capazes de aumentarem a sobrevida e diminuir a mortalidade, resultando em maior permanência nestas unidades de cuidados intensivos.

Neste estudo, cerca de 38% dos casos de candidemia ocorreram em Unidades de Terapia Intensiva, sendo que a distribuição da casuística de candidemia nos idosos demonstrou que a unidade de terapia intensiva também foi a unidade de maior prevalência, enquanto que a distribuição da casuística de candidemia nos adultos jovens predominou nas unidades de hematologia/oncologia e clínica médica. As doenças onco-hematológicas apresentam maior freqüência de diagnóstico entre os 30 e os 60 anos de idade, explicando a maior parte desta

complicação nos adultos jovens. Esta distribuição demonstra as peculiaridades da sepse nos idosos onde múltiplos fatores de risco estão presentes incluindo comorbidades, maior exposição a procedimentos médicos invasivos, institucionalização, imunossenescência, desnutrição e alteração do estado mental (Girard et al., 2005). Todas estas condições predispõem a maior gravidade e justificam a necessidade de cuidados intensivos.

Uma cuidadosa avaliação para os sinais e sintomas da síndrome da resposta inflamatória sistêmica nos pacientes idosos com infecção é essencial, pois esta população pode possuir peculiaridades com relação ao diagnóstico da sepse. A febre pode estar ausente e sinais clínicos inespecíficos como delírio, fraqueza, anorexia, incontinência urinária e quedas são comuns (Rajagopalan, Yoshikawa 2001).

Iberti et al. (1993) demonstraram que a incidência de taquicardia e hipoxemia foram significativamente menores em pacientes com sepse e idade superior a 75 anos quando comparados com pacientes mais jovens. Taquipnéia e alteração do estado mental foram mais prevalentes nos idosos.

O presente estudo avaliou somente a presença de febre, hipotensão e hipotermia sendo que não houve diferença estatística significativa entre os adultos jovens e os idosos, bem como o tempo para o aparecimento da candidemia também não demonstrou diferença entre os dois grupos estudados, apenas demonstrando que a candidemia é evento tardio durante a internação em ambos os grupos.

A candidemia também é infecção que acomete pacientes de maior gravidade. A análise de gravidade foi estudada baseada na realização de dois escores. O escore APACHE II, que apesar de ser mais fidedigno, estava disponível em menor número de casos e o índice de KARNOFSKY, que apesar de maior subjetividade, estava disponível para maior casuística. Ambos os escores mostraram que a população idosa apresenta maior gravidade quando comparada a população adulta jovem.

A doença de base mais freqüente entre os pacientes com candidemia foi câncer, condição esta presente em proporção similar nos dois grupos. Por outro lado, vale mencionar que doenças hematológicas foram mais prevalentes na

população adulta jovem (87,1% x 12,9%). Nos indivíduos idosos com candidemia houve maior prevalência de diabetes mellitus, doenças cardiológicas e pulmonares, comorbidades estas usualmente freqüentes nesta população. A maior prevalência de doenças degenerativas nos idosos, como diabetes mellitus, cardiopatias e pneumopatias, também tem sido observada em outros estudos (Shaw, 1996; Lloyd-Sherlock, 2000).

Os indivíduos adultos jovens com candidemia apresentaram maior prevalência de doenças hepáticas, doenças imunológicas, SIDA e transplantes de órgãos. Estes dados são compatíveis com a maior prevalência destas condições em indivíduos menores de 60 anos de idade.

No Brasil, durante o ano de 2008 ocorrem 3.780 transplantes de rim, 1.431 transplantes de medula óssea, 1.175 transplantes de fígado e 200 transplantes de coração sendo a maioria deles realizada na população adulta jovem (Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, 2008).

Já a SIDA tem seu pico de incidência dos 13 aos 29 anos. No Brasil, a SIDA tem se configurado como uma sub-epidemia com taxa de incidência mantendo-se, ainda, em patamares elevados (19,5 casos por 100 mil habitantes) basicamente devido à persistência da tendência de crescimento entre as mulheres. Esta taxa apresentou declínio em menores de 5 anos e no sexo masculino, com redução das taxas de incidência nas faixas etárias de 13 a 29 anos e crescimento nas faixas posteriores, principalmente a partir de 40 anos. Entre as mulheres, observa-se, após 1998, uma tendência à estabilidade entre aquelas na faixa de 13 a 24 anos, com crescimento persistente em praticamente todas as outras faixas etárias (Castilho et al., 2000).

Neste contexto, a prevalência de candidemia em diferentes doenças de base reflete a sua freqüência de distribuição nas faixas etárias.

O procedimento médico invasivo mais freqüente para os pacientes que evoluíram com candidemia foi o uso de cateter venoso central, seguido da entubação orotraqueal, da realização de cirurgias, da nutrição parenteral total e da realização de diálise. O uso prévio de antimicrobianos e de antagonistas H2 também foram condições freqüentemente associadas. Esta distribuição tem sido vista em

estudos epidemiológicos de candidemia no nosso meio (Colombo et al., 2006; Colombo et al., 2007).

As condições de risco significativamente mais prevalentes nos adultos jovens foram o uso prévio de antimicrobianos, o uso de bloqueador H₂, o uso prévio de antifúngicos, a neutropenia e a quimioterapia. O fato destas condições de risco ser mais prevalente nos adultos jovens retrata a observação de que as três últimas condições são muito freqüentes em pacientes hematológicos cujos adultos jovens responderam por 87,1% dos casos de candidemia.

As condições de risco significativamente mais prevalentes nos idosos foram a presença de cateter venoso central e a realização de cirurgia abdominal. O achado destas condições na população idosa reflete as doenças de base mais freqüentes nestes pacientes e pode justificar a maior prevalência dos idosos em ambiente de Terapia Intensiva e com gravidade compatível com os escores KARNOFSKY e APACHE II. Nos idosos, apesar de câncer ter sido doença freqüente, não houve neutropenia como na população adulta jovem por haver predomínio de tumores de órgãos sólidos. Nesta população, o perfil de maior característica foi o de pacientes internados em unidades de terapia intensiva por cirurgias, particularmente cirurgias abdominais, provavelmente reflexos de processos obstrutivos e doenças inflamatórias do trato gastrointestinal, entre outras.

Vale mencionar que as condições de risco encontradas neste estudo em adultos jovens e idosos não diferem daquelas já descritas por outros estudos que estudaram séries de candidemias (Nucci et al., 1998; Blumberg et al., 2001; Diekema et al., 2002).

Apesar de haver alguma diferença no padrão de distribuição das espécies entre as populações estudadas, no geral houve predomínio de *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. parapsilosis*. Estes dados são semelhantes a estudos anteriores já realizados em nosso meio (Colombo et al., 1999; Costa et al., 2000; Colombo et al., 2006; Colombo et al., 2007). A *C. glabrata* foi a quarta espécie mais prevalente neste estudo e figura como segundo ou terceiro agente mais freqüente de candidemia nos EUA e países da Europa (Hajjeh et al., 2004; Pfaller et al., 2002; Marchetti et al., 2004).

Não houve relação significativa entre candidemia por *C. glabrata* e a população idosa, diferentemente de estudos dos EUA, onde esta relação foi observada (Blot et al., 2001; Diekema et al., 2002; Pappas et al., 2003; Malani et al., 2005). Vale mencionar que a ocorrência de *C. glabrata* em nosso meio é muito inferior aos países do hemisfério norte. Entretanto, significância foi observada nos casos de candidemia por *C. tropicalis*. No Brasil, *C. tropicalis* é a primeira ou a segunda espécie de *Candida* não *albicans* mais prevalente, não tendo sido observado predomínio desta espécie em pacientes com câncer e/ou neutropenia, à semelhança das séries realizadas nos EUA e Europa (Wingard, 1995; Tortorano et al., 2004; Almirante et al., 2005). Em estudo recente, analisando somente casos de candidemia por esta espécie, Nucci e Colombo (2007) apontaram a *C. tropicalis* como agente freqüente de candidemia, sendo a segunda espécie mais freqüentemente isolada independente da presença de câncer e neutropenia, em todas as faixas etárias, embora esta proporção tenha sido maior nos indivíduos mais velhos. Esta maior ocorrência de *C. tropicalis* também tem sido relatada, por outros autores avaliando-se séries de candidemia em hospitais na Arábia, Taiwan e China (Al-Jasser, Elkhizzi, 2004; Cheng et al., 2006; Chai et al., 2007).

Krcmery et al. (2001) também analisaram a etiologia de 20 casos de candidemia em pacientes com mais de 70 anos de idade e encontraram uma prevalência significativamente maior de *C. tropicalis* neste grupo.

Apesar da maior prevalência de candidemia por *C. tropicalis* nesta faixa etária ter sido documentada por outros autores, os aspectos relacionados a este achado merecem maiores explicações e as causas para explicar este fenômeno encontram-se em aberto.

Em relação ao perfil de susceptibilidade das leveduras, as amostras de *C. krusei*, *C. rugosa* e *C. glabrata*, responderam pela maior proporção de casos de resistência ao fluconazol nos dois grupos estudados. Não houve nenhuma diferença significativa entre a distribuição da resistência ao fluconazol nos grupos estudados e ocorrência da resistência mostrou-se estável no decorrer do período do estudo. Vale mencionar que, nos hospitais estudados, a prevalência de resistência ao fluconazol foi bastante baixa, em concordância com outros estudos no nosso meio (Godoy et

al., 2003; Aquino et al., 2005; Colombo et al., 2006, Passos et al., 2007; da Matta et al., 2007).

Em relação ao perfil de susceptibilidade ao voriconazol, apenas 12 amostras apresentaram CIM ≥ 4 mg/ml, mostrando a boa atividade in vitro deste triazólico. Entretanto, notamos um aumento nas CIMs de voriconazol nas cepas com resistência ao fluconazol quando comparadas as cepas sensíveis, mostrando clara tendência de resistência cruzada entre triazólicos. A resistência cruzada entre triazólicos tem sido claramente demonstrada por diferentes autores em função dos mecanismos envolvidos, sejam aqueles mediados por bombas de efluxo de azólicos, aumento da produção ou mutação da enzima 14- α desmetilase (Loeffler, Stevens, 2003; Sanguinetti et al., 2005; Pfaller et al., 2006).

Aparentemente, o uso prévio de antifúngicos, fato este mais prevalente nos adultos jovens com doenças hematológicas, pareceu não influenciar no desenvolvimento da resistência. Este aspecto pode estar relacionado a pequena casuística de cepas resistentes disponíveis no estudo, assim como o reduzido número de casos expostos a profilaxia e/ou terapêutica empírica disponível nesta série.

Observamos que somente 68,4% dos pacientes com candidemia receberam tratamento antifúngico e a mortalidade global foi substancialmente maior no grupo dos indivíduos não tratados (68,1% x 50,3%).

O motivo da não instituição de medidas terapêuticas não foi avaliado, porém, sabemos que com muita frequência, pacientes com candidemia são diagnosticados apenas tardiamente, ocasião onde os resultados das medidas terapêuticas são insatisfatórios, não somente pelo avançado estado da infecção fúngica, mas também pela gravidade da doença de base dos pacientes (Pappas et al., 2004; Morrel et al., 2005). Uma vez isolado um fungo em hemocultura de pacientes de risco, independentemente do número de amostras positivas, é fundamental que o paciente seja tratado. Apesar de parte dos episódios de candidemia apresentarem característica transitória e autolimitada, particularmente em hospedeiros não neutropênicos, não há dados clínicos ou laboratoriais que permitam ao clínico diferenciar episódios transitórios de candidemia de quadros de candidíase

hematogênica. É fundamental que o clínico trate todos os casos de candidemia em pacientes de risco (Kibbler et al., 2003; Pappas et al., 2004).

Não houve diferença na possibilidade de tratamento (30% sem tratamento entre os adultos jovens x 33% sem tratamento entre os idosos) nem no tempo para início da terapêutica (3,9 dias para os adultos jovens x 3,8 dias para os idosos) entre os grupos estudados, porém a retirada do cateter foi menos freqüente na população idosa. Este achado deve estar relacionado à conduta conservadora do clínico em relação à remoção de cateter venoso central, seja pela dificuldade técnica de inserção nos idosos ou pelas comorbidades ou, ainda, pelas políticas adotadas nos casos de cuidados paliativos.

Neste estudo, a taxa de mortalidade geral associada à candidemia foi 56%, sendo 44,5% nos adultos e 69,7% nos idosos. Apesar de não haver sido calculada a mortalidade atribuída, a taxa de mortalidade em 30 dias foi mais alta quando comparada a literatura e a análise de dispersão demonstrou que a grande maioria dos óbitos ocorreu até o décimo dia após o diagnóstico, corroborando com a atribuição da candidemia para o óbito nos dois grupos estudados (Wey et al., 1988; Kibbler et al., 2003; Eggimann et al., 2003, Gudlaugsson et al., 2003; Horn et al., 2009).

Surpreendentemente, a mortalidade foi significativamente maior no segundo período (57,7%) quando comparado com o período anterior (49,8%). Julgando que os conhecimentos epidemiológicos, clínicos e microbiológicos acumulado nas últimas décadas sobre as infecções fúngicas deveriam ter impacto na qualidade do diagnóstico e do tratamento destas infecções, seria de se esperar uma diminuição da mortalidade no decorrer do estudo. Apesar dos avanços no conhecimento desta doença, a análise comparativa dos dois períodos demonstrou aumento da mortalidade. Analisando-se comparativamente o perfil epidemiológico da população nos dois períodos estudados, notamos substancial diferença na distribuição dos fatores de risco para o óbito. Neste sentido, a população do segundo período apresentou maior presença de comorbidades e de condições de risco, condições estas de maior risco para o óbito.

Em relação ao tratamento, a mortalidade associada à candidemia foi maior no grupo que recebeu anfotericina B. O estudo não foi desenhado para avaliar resultados de diferentes estratégias terapêuticas, mas podemos postular que, provavelmente, o clínico prefere a utilização deste medicamento para o tratamento de casos de maior gravidade. Por outro lado, é possível que a nefrotoxicidade da medicação tenha algum papel na alta taxa de mortalidade, pois diversos estudos têm demonstrado associação entre nefrotoxicidade relacionada à anfotericina B com mortalidade (Bates et al., 2001).

Vale mencionar também que a mortalidade foi maior na população idosa que nos adultos jovens, independente da terapia antifúngica inicial. A maioria das infecções tem pior evolução nos idosos quando comparados com a população adulta jovem. Este fato não significa que a terapia antimicrobiana seja menos eficiente nos idosos, mas pode ser explicado pelos muitos fatores que contribuem para a alta morbimortalidade dos idosos como o diagnóstico e o início da terapia tardia nesta população devido a pouca sintomatologia e a apresentação atípica dos sintomas; ao diagnóstico e tratamento menos agressivos devido aos pacientes muitas vezes serem portadores de doenças terminais e de demência; a alta frequência de comorbidades e as interações e toxicidade das medicações utilizadas (Gavazzi, Krause, 2002; Faulkner et al., 2005; Girard et al., 2005). Muitos estudos em análise multivariada sugerem que as comorbidades e o estado nutricional e funcional, além da própria idade são fatores de risco relevantes para a falência do tratamento (Gershwin et al., 2000; High, 2001; Gavazzi, Krause, 2002).

Estudo realizado por Marra e colaboradores para determinar se a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS), a apresentação clínica e a evolução dos casos de bacteremia por espécies de *Pseudomonas* ou *Enterococos* nos idosos (37 casos com idade maior ou igual a 65 anos) eram diferentes quando comparado com adultos jovens (90 casos com idade inferior a 65 anos) não mostrou nenhuma diferença na apresentação da SRIS ou na mortalidade nos dois grupos. Disfunção hematológica, falência cardiovascular e escore APACHE II maior ou igual a 15 foram fatores de risco independentes para o óbito e os pacientes idosos com infecções da corrente sanguínea por *Pseudomonas* ou *Enterococos* não tiveram maior mortalidade quando comparados com os adultos jovens (Marra et al., 2006). Já, um

outro estudo caso controle comparando a evolução de infecção da corrente sanguínea por *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina em pacientes com idade igual ou superior a 65 anos versus pacientes com idade inferior a 65 anos observou maior mortalidade nos idosos com diferença significativa (Tacconelli et al., 2006).

A análise da mortalidade de acordo com a espécie isolada não demonstrou diferença significativa entre os grupos estudados, sendo a mortalidade nos idosos superior a 50% em todas as espécies isoladas, exceto com isolados de *C. guilliermondii*. Vale mencionar a alta mortalidade nos casos de *C. krusei* e *C. glabrata* independente dos grupos estudados, enquanto *C. parapsilosis* foi relacionada a menor mortalidade e considerada fator protetor na análise multivariada tanto nos indivíduos adultos jovens como nos idosos. A alta mortalidade com as espécies resistentes aos azólicos pode ser explicada pelo fato do fluconazol ainda ser o medicamento de escolha para o tratamento inicial de pacientes com infecção sistêmica estabelecida (Pappas et al., 2004; Pappas et al., 2009). A baixa mortalidade relacionada à fungemias por *C. parapsilosis* também foi identificada por Pappas, sendo este agente mais prevalente em crianças e relacionado ao uso de cateteres vasculares (Pappas et al., 2003).

Quando analisamos os fatores prognósticos em análise univariada, contribuíram para o óbito nos indivíduos adultos jovens: idade, candidemia por *C. tropicalis*, candidemia por *C. glabrata*, candidemia por *C. krusei*, presença de doença pulmonar, presença de doença hepática, realização de cirurgia abdominal, nutrição parenteral total, diálise, presença de cateter venoso central, uso de corticóide, uso de bloqueador H2, o não tratamento da infecção fúngica e o escore APACHE II ≥ 20 . Na análise multivariada, a nutrição parenteral total foi o fator de maior risco relativo (RR = 8,01) juntamente com a presença de doença pulmonar, a diálise, o APACHE II ≥ 20 e a idade.

Por outro lado, quando analisamos os fatores prognósticos em análise univariada, contribuíram para o óbito nos indivíduos idosos: candidemia por *C. albicans*, a presença de doença pulmonar, cirurgia abdominal, o uso de cateter venoso central, corticóide e de bloqueador H2, o não tratamento da infecção fúngica e o escore APACHE II ≥ 20 . Na análise multivariada, a presença de doença pulmonar foi o fator de maior risco relativo (RR = 3,93) juntamente com a presença

de doença cardiológica, diálise, cirurgia abdominal, o uso de corticóide e o escore APACHE II ≥ 20 .

A partir dos 60 anos de idade houve um patamar homogêneo e sustentado de maior mortalidade associada, sendo que na análise multivariada a idade não permaneceu como variável de risco. Nesta faixa etária, os fatores prognósticos foram diálise, cirurgia abdominal e uso de corticóide cujos procedimentos demonstram maior gravidade e risco inerente de outras complicações e comorbidades que acentuam a possibilidade de disfunção orgânica e toxicidade de medicamentos. Comparando os fatores prognósticos dos indivíduos adultos jovens e idosos, a doença pulmonar, a diálise e a gravidade do escore APACHE II foram comuns nas duas populações.

Diversos trabalhos na literatura têm estudado fatores de risco para a mortalidade. Eggimann e colaboradores, em análise de casuísticas da candidemia reuniram os fatores de risco para o óbito sendo encontrada a persistência da hemocultura positiva em 4 estudos; a neutropenia em 5 estudos; o uso de corticóide em 4 estudos; a não introdução de terapêutica antifúngica em 7 estudos; a não retirada do cateter venoso central em 6 estudos; presença de cateter arterial e cateter urinário em um único estudo; idade avançada em 6 estudos; sexo masculino e feminino em um estudo cada; insuficiência renal aguda em 2 estudos e gravidade da doença em 15 estudos (Eggimann et al., 2003).

O elevado escore APACHE II pode ajudar a identificar pacientes de alto risco em unidades de terapia intensiva que poderiam se beneficiar de profilaxia ou terapia pré-emptiva antifúngica. Fraser e colaboradores evidenciaram que elevado escore APACHE II foi associado a maior risco de desenvolvimento de infecção da corrente sanguínea. Entretanto, Blumberg et al. (2001) analisando fatores de risco para infecções da mesma topografia em pacientes cirúrgicos não evidenciou associação entre alto valor do escore APACHE II e maior risco de desenvolvimento de infecção de corrente sanguínea (Fraser et al., 1992; Blumberg et al., 2001). Por outro lado, idade avançada e alto valor de escore APACHE II foram fatores associados com maior risco de morte em estudo de candidemia conduzido por Colombo e colaboradores (Colombo et al., 2007).

Outro estudo para determinar se a candidemia está associada a maior mortalidade em pacientes de UTI analisou 73 pacientes com candidemia na UTI pareados com 146 controles pelo escore APACHE II. Os resultados demonstraram que pacientes com candidemia desenvolvem mais insuficiência respiratória aguda (97 x 88; $p = 0,03$); permanecem sob ventilação mecânica por períodos mais prolongados (29 ± 26 dias x 19 ± 19 dias; $p < 0,01$) e permanecem mais tempo na UTI (36 ± 33 dias x 25 ± 23 dias; $p = 0,02$) e no hospital (77 ± 81 dias x 64 ± 69 dias; $p = 0,04$), porém sem diferença na mortalidade (48% x 43%; $p = 0,44$). Na análise multivariada os fatores de risco independente para mortalidade foram idade avançada, insuficiência renal aguda e escore APACHE II elevado. Estes dados concluem que a candidemia pode não afetar a evolução dos pacientes na UTI. Nestes pacientes a mortalidade foi atribuída a idade avançada, a gravidade da doença de base e ao desenvolvimento de comorbidades agudas (Blot et al., 2002).

Concluindo, pacientes idosos respondem por substancial casuística entre os casos de candidemia documentados em hospitais terciários, apresentando peculiaridades em termos de história natural, incluindo maior taxa de mortalidade. Tendo em vista a mortalidade de 69,7% desta doença no idoso, é fundamental considerar maior agressividade nas medidas de profilaxia e terapêutica dirigidas a esta população. É possível sugerir que, devido a esta alta taxa de mortalidade, práticas de profilaxia já validadas em pacientes cirúrgicos e que não são adotadas universalmente em populações de risco, sejam fortemente recomendadas nesta população. Da mesma forma, é fundamental a monitorização cuidadosa das condições de risco nesta faixa etária, para que a candidemia seja precocemente reconhecida e tratada.

6. CONCLUSÕES

1. A prevalência de idosos com candidemia na casuística foi de 45,2%, com aumento significativo do número de casos nesta população ao longo do período do estudo.
2. A candidemia nos idosos ocorre em pacientes graves, internados em unidades de terapia intensiva, portadores de neoplasias, diabetes mellitus, doenças cardiológicas e pulmonares e submetidos à cateterização venosa central e cirurgias abdominais.
3. *C. albicans* responde pela maioria dos casos de candidemia em idosos seguida pela *C. tropicalis*. Não houve diferença entre a distribuição de resistência aos azólicos nas populações estudadas nem ao longo do período do estudo.
4. A mortalidade nos idosos foi de 69,7%, taxa substancialmente maior que a observada na população adulta jovem (44,5%). Os fatores prognósticos que contribuíram para o óbito, em análise multivariada, foram escore APACHE II maior que 20, presenças de doença cardíaca e pulmonar, diálise, cirurgia abdominal e uso de corticóide.

ANEXO 1 – Ficha clínica

PROJETO DE VIGILÂNCIA DE CANDIDEMIAS No. do paciente --

ESTA PÁGINA CONTÉM DADOS CONFIDENCIAIS
GUARDE SEPARADO DO RESTO DA FICHA

Dados desta página não entrarão no banco de dados.

Nome do Hospital:

Código do Hospital

Número do prontuário: _____

Nome do paciente: _____

Endereço do paciente: _____

_____ CEP _____

No. do paciente **XX**--

CPF _____

Isolados de Candida desse paciente:

data __/__/____ No. isolado no lab. do hospital _____ No. isolado no estudo **XX**---

data __/__/____ No. isolado no lab. do hospital _____ No. isolado no estudo **XX**---

data __/__/____ No. isolado no lab. do hospital _____ No. isolado no estudo **XX**---

data __/__/____ No. isolado no lab. do hospital _____ No. isolado no estudo **XX**---

data __/__/____ No. isolado no lab. do hospital _____ No. isolado no estudo **XX**---

data __/__/____ No. isolado no lab. do hospital _____ No. isolado no estudo **XX**---

data __/__/____ No. isolado no lab. do hospital _____ No. isolado no estudo **XX**---

data __/__/____ No. isolado no lab. do hospital _____ No. isolado no estudo **XX**---

data __/__/____ No. isolado no lab. do hospital _____ No. isolado no estudo **XX**---

data __/__/____ No. isolado no lab. do hospital _____ No. isolado no estudo **XX**---

Notas relevantes

PROJETO DE VIGILÂNCIA DE CANDIDEMIAS No. do paciente --

1) INFORMAÇÃO DEMOGRÁFICA

1.1 Data do Nascimento: ___/___/___ (DD/MM/YYYY)

1.2 Sexo: Masculino Feminino

1.3 Raça: Branco Negro Mulato/ Pardo Asiático Índio Outro Desconhecido

1.4 De que cidade é o hospital?

São Paulo Rio de Janeiro Brasília Vitória Belo Horizonte

Campinas Ribeirão Preto Santa Maria Curitiba Recife Fortaleza

1.5 Sistema de cobertura do paciente na instituição: Privado Público Desconhecido

2) INFORMAÇÃO MICROBIOLÓGICA

PARA A DATA DA CANDIDEMIA INCIDENTE (≤24 HORAS ANTES DA COLHEITA DA HEMOCULTURA)

2.1 Data da colheita da hemocultura da candidemia incidente: ___/___/___ (DD/MM/YYYY)

2.2 Espécie de *Candida* (marque todas que se apliquem):

C. albicans *C. parapsilosis* *C. krusei* *C. tropicalis* *C. lusitaniae*

C. rugosa *C. glabrata* Outra, especifique: _____

2.3 Local de colheita da hemocultura incidente: Punção venosa Através de cateter Não sei

ATÉ 14 DIAS ANTES DA CANDIDEMIA INCIDENTE:

2.4 O paciente teve alguma bacteremia entre 0 e 14 dias ANTES da candidemia incidente?

Sim Não Não sei

2.4.1 Se sim, especifique que bactéria e quando marque X):

Mesmo dia da hemocultura da candidemia incidente (X)	Até 14 dias ANTES da candidemia incidente (X)	
		<i>Staphylococcus aureus</i>
		<i>Staphylococcus coagulase negativa</i>
		Outros aeróbicos gram positivos
		<i>E. coli</i>
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
		Outros aeróbicos gram negativos
		Anaeróbios
		Outros

Nos 14 dias antes da candidemia incidente,

2.5 Havia outras culturas positivas para *Candida* (de qualquer lugar)? Sim Não Não sei

2.5.1 Se sim, indique as espécies e os locais das culturas:

Espécie 1 _____:

Fezes Úrina Oral ou Nasofaríngeo Trato Respiratório

Gastrointestinal Vaginal Pele Desconhecido

Espécie 2 _____:

Fezes Úrina Oral ou Nasofaríngeo Trato Respiratório

Gastrointestinal Vaginal Pele Desconhecido

Espécie 3 _____:

Fezes Úrina Oral ou Nasofaríngeo Trato Respiratório

Gastrointestinal Vaginal Pele Desconhecido

PROJETO DE VIGILÂNCIA DE CANDIDEMIAS No. do paciente --

ATÉ 30 DIAS DEPOIS DA CANDIDEMIA INCIDENTE:

Durante os 30 dias DEPOIS da candidemia incidente,

2.6 Houve alguma outra hemocultura positiva para *Candida*? Sim Não Não sei

2.6.1 Se Sim, indique data(s) da cultura e espécie:

data ___/___/___ (DD/MM/YYYY)

Espécie: _____

data ___/___/___ (DD/MM/YYYY)

Espécie: _____

data ___/___/___ (DD/MM/YYYY)

Espécie: _____

data ___/___/___ (DD/MM/YYYY)

Espécie: _____

data ___/___/___ (DD/MM/YYYY)

Espécie: _____

data ___/___/___ (DD/MM/YYYY)

Espécie: _____

3) INFORMAÇÃO SOBRE HOSPITALIZAÇÃO

3.1 No momento da candidemia incidente, o paciente estava hospitalizado? Sim Não Não sei

3.1.1 Se sim, data da internação no hospital: ___/___/___ (DD/MM/YYYY), ou Não sei

3.2 Se o paciente não estava internado, onde estava o paciente quando a hemocultura foi colhida?

Hospital dia Clínica de HIV Diálise Emergência Outro (especificar _____)

3.3 Se o paciente estava internado, qual era a unidade de internação no momento em que a hemocultura foi colhida (selecione um)? Clínica Médica Cirurgia Pediatria Obstetrícia/Ginecologia Unidade de Terapia Intensiva (UTI) Emergência

3.3.1 Se o paciente estava internado em UTI, selecione um:

Unidade coronariana Clínico Cirúrgico Geral Queimados Neonatal Pediátrico Não sei

3.3.2 Nas 48 horas antes da colheita da hemocultura da candidemia incidente, o paciente estava em uma outra unidade de internação?

Sim Não Não sei

3.3.3 Se sim, onde ele estava (selecione um):

Clínica Médica Cirurgia Pediatria Obstetrícia/Ginecologia Unidade de Terapia Intensiva (UTI) Emergência

3.3.4 Se UTI, selecione uma:

Unidade coronariana Clínico Cirúrgico Geral Queimados Neonatal Pediátrico Não sei

3.4 O paciente tinha sido transferido de outro hospital nas 72 horas precedentes a esta hospitalização?

Sim Não Não sei

4) HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA

História nos 3 meses antes da candidemia incidente

4.1 Neoplasia: Sim Não Não sei

4.1.1 Especifique: Hematológica Tumor sólido Não sei

4.2 Paciente transplantado: Sim Não Não sei

4.2.1 Se sim, especifique o órgão transplantado:

Rim Coração Pulmão Fígado Pâncreas Medula óssea Outro (especificar) _____

PROJETO DE VIGILÂNCIA DE CANDIDEMIAS No. do paciente --

4.2.2 Em caso de transplante de medula, o paciente tinha doença do enxerto contra o hospedeiro na época da candidemia incidente? Sim Não Não sei

Se sim, marque um:

<input type="checkbox"/> Aguda, Grau I	<input type="checkbox"/> Crônica, Limitada
<input type="checkbox"/> Aguda, Grau II	<input type="checkbox"/> Crônica, Extensa
<input type="checkbox"/> Aguda, Grau III	<input type="checkbox"/> Crônica, grau desconhecido
<input type="checkbox"/> Aguda, Grau IV	<input type="checkbox"/> Não sei se aguda ou crônica
<input type="checkbox"/> Aguda, grau desconhecido	

4.3 HIV +: Sim Não Não sei

4.3.1 Se sim, o paciente preenche critérios para AIDS? Sim Não Não sei

4.3.2 Contagem mais recente de CD4 Não sei

4.3.3 Data do exame de CD4: ___/___/___ (DD/MM/YYYY) Não sei

4.4 Doença Cardíaca: Sim Não Não sei

4.5 Doença Pulmonar: Sim Não Não sei

4.6 Doença Hepática: Sim Não Não sei

4.6.1 Se sim, tem cirrose? Sim Não Não sei

4.7 Diabetes Mellitus: Sim Não Não sei

4.7.1 Se sim, é tratado com insulina?: Sim Não Não sei

4.8 Insuficiência Renal: Sim Não Não sei

4.8.1 Se sim, era insuficiência renal crônica? Sim Não Não sei

4.8.2 O paciente estava em diálise crônica antes da candidemia? Sim Não Não sei

4.9 Doença Auto-imune: Sim Não Não sei

Se sim, é tratado com drogas imunossupressoras? Sim Não Não sei

4.10 Doença Neurológica: Sim Não Não sei

4.11 Cirurgia nos últimos 3 meses: Sim Não Não sei

4.11.1 Se sim, tipo de cirurgia (marque todas que se aplicam):

Abdominal Cardiorrástica Genitourinária Ginecológica Neurológica Ortopédica Trauma

4.12 Queimadura de terceiro grau: Sim Não Não sei

4.12.1 Se sim, % área corporal:

0-20% 21-40% 41-60% 61-80% 81-100% Não sei

4.13 Mucosite secundária a quimioterapia: Sim Não Não sei

4.14 Neutropenia (neutrófilos <500/mm³): Sim Não Não sei

Se sim,

4.14.1 Durante este período, o paciente teve neutropenia (<500/mm³) prolongada (≥10 dias)?

Sim Não Não sei

4.14.2 Durante este período o paciente teve neutropenia profunda (neutrófilos <100/mm³):

Sim Não Não sei

4.15 Este paciente esteve internado neste ou em algum outro hospital (por mais de 24 horas) durante os 3 meses antes desta internação? Sim Não Não sei

PROJETO DE VIGILÂNCIA DE CANDIDEMIAS No. do paciente --

5) CANDIDÍASE NEONATAL/LACTENTE

5.1 O paciente tem menos de 3 meses de idade: Sim Não Não sei

5.1.1 Se sim, Tipo de parto: Vaginal Cesárea Não sei

No momento do parto:

5.1.2 Idade gestacional: semanas dias Não sei

5.1.3 Peso ao nascimento (gramas): Não sei

5.1.4 APGAR: 1 Minuto Não sei

5.1.5 APGAR: 5 Minutos Não sei

5.1.6 Havia ruptura prolongada de membranas?

Sim Não Não sei

Após o parto e antes da candidemia incidente, o paciente apresentava (marque todas que se aplicarem):

5.1.7 Síndrome de aspiração de mecônio? Sim Não Não sei

5.1.8 Displasia broncopulmonar? Sim Não Não sei

5.1.9 Enterocolite necrotizante? Sim Não Não sei

5.1.10 Dermatite fúngica? Sim Não Não sei

6) INFORMAÇÕES CLÍNICAS

PARA A DATA DA CANDIDEMIA INCIDENTE (≤24 HORAS ANTES DA COLHEITA DA HEMOCULTURA)

6.1 O paciente estava em ventilação mecânica? Sim Não Não sei

6.1.1 Se sim, número de dias cumulativos em ventilação mecânica desde a internação até a data da candidemia incidente: _____ Não sei

6.2 O paciente estava recebendo hiperalimentação? Sim Não Não sei

6.2.1 Se sim, selecione o tipo:

Nutrição parenteral total (NPT) Nutrição parenteral parcial Soluções lipídicas Não sei

6.2.2 Número de dias cumulativos em nutrição parenteral desde a internação até a data da candidemia incidente: _____ Não sei

6.3 O paciente recebeu diálise nas 72 horas antes da candidemia incidente?

Sim Não Não sei

6.3.1 Se sim, Selecione o tipo de diálise:

Hemodiálise Peritoneal Não sei

6.3.2 Se "Hemodiálise," o paciente estava recebendo hemofiltração contínua?

Sim Não Não sei

6.3.3 Número de dias cumulativos em diálise desde a internação até a data da candidemia incidente (NOTA: para diálise crônica, indique apenas número de anos em diálise)

Dias: _____ Não sei (diálise aguda)

Anos: _____ Não sei (diálise crônica)

PROJETO DE VIGILÂNCIA DE CANDIDEMIAS No. do paciente --

6.4 Nas 72 horas antes da candidemia incidente, o paciente estava neutropênico (<500 neutrófilos/ mm^3)?
Sim Não Não sei

6.5 Nas 72 horas antes da candidemia incidente, o paciente estava com neutropenia profunda (<100 neutrófilos/ mm^3)?
Sim Não Não sei

6.6. Para todos os pacientes neutropênicos, preencha o seguinte:

Primeira data com neutrófilos $<500/\text{mm}^3$ ___/___/___ (DD/MM/YYYY)

Primeira data com neutrófilos $<100/\text{mm}^3$ ___/___/___ (DD/MM/YYYY)

Primeira data com neutrófilos $\geq 100/\text{mm}^3$ ___/___/___ (DD/MM/YYYY), ou
 não recuperou a medula nos 30 dias após a candidemia incidente

Primeira data com neutrófilos $\geq 500/\text{mm}^3$ ___/___/___ (DD/MM/YYYY), ou
 não recuperou a medula nos 30 dias após a candidemia incidente

PROJETO DE VIGILÂNCIA DE CANDIDEMIAS No. do paciente --

6.7 Escore de APACHE (preencha para TODOS os pacientes): Use as informações do DIA da candidemia incidente. Se a informação do dia da candidemia incidente não for disponível, pode-se usar informações até 48 horas ANTES da candidemia incidente

6.8 AVALIAÇÃO DE SEPSE (preencha para TODOS os pacientes): Registre os valores maiores e menores dos sinais vitais no período que começa 48 horas ANTES da candidemia incidente e termina 48 horas DEPOIS da candidemia incidente

Parâmetros	ESCORE DE APACHE Incidente até 48 h antes		AVALIAÇÃO DE SEPSE 48 h antes até 48 h depois	
	Valor mais alto	Valor mais baixo	Valor mais alto	Valor mais baixo
Frequência cardíaca (batimentos por minuto)				
Pressão arterial (mmHg) Sistólica e Diastólica				
Temperatura axilar (°C)				
Frequência respiratória (por minuto)				
Gasometria arterial:				
FiO ₂ (% O ₂)				
pH				
PaO ₂ (mmHg)				
PCO ₂ (mmHg)				
O paciente estava entubado (S/N)?				
Hematócrito (%)				
Leucometria (células/mm ³)				
No. absoluto de neutrófilos				
Creatinina sérica (mg/dl)				
O paciente tinha insuficiência renal (S/N)? (Creat ≥ 1.5 mg/dl ou Débito urinário < 410 ml/24h)				
Sódio sérico (Na)				
Potássio sérico (K)				
Bicarbonato sérico (mEq/dl)				
Escala de Glasgow para coma (marque ao lado)				
Verbal (1 = orientado, 2 = confuso, 3 = incompreensível, 4 = nenhuma resposta)				
Motor (1 = obedece aos comandos, 2 = localiza dor, 3 = retira membro após estímulo doloroso, 4 = flexiona membro após estímulo doloroso, 5 = estende membro após estímulo doloroso, 6 = nenhuma resposta)				
Olhos (1 = abre espontaneamente, 2 = abre após comando verbal, 3 = abre após estímulo doloroso, 4 = fechado)				
Se algum dos seguintes estiver presente, marque as opções ao lado: - Cirrose comprovada por biópsia - Insuficiência cardíaca congestiva Classe IV - Doença pulmonar obstrutiva crônica grave - Hemodiálise crônica - Imunodeprimido	<input type="checkbox"/> Não-cirúrgico <input type="checkbox"/> Cirúrgico, emergência <input type="checkbox"/> Cirurgia eletiva			

PROJETO DE VIGILÂNCIA DE CANDIDEMIAS No. do paciente --

7) INFORMAÇÃO SOBRE CATÉTERES

PARA A DATA DA CANDIDEMIA INCIDENTE (≤24 HORAS ANTES DA COLHEITA DA HEMOCULTURA)

7.1 O paciente tinha algum catéter que não uma veia periférica? Sim Não Não sei

7.1.1 Se sim, preencha a seguinte tabela, usando os códigos abaixo:

Código de catéter	Data da inserção (DD/MM/YYYY)	Data da remoção (DD/MM/YYYY)	A hemocultura positiva da candidemia incidente foi colhida por este catéter?	O catéter foi removido por causa da candidemia?
	<input type="text"/> <input type="checkbox"/> Não sei	<input type="text"/> <input type="checkbox"/> Não sei	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sei	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sei
	<input type="text"/> <input type="checkbox"/> Não sei	<input type="text"/> <input type="checkbox"/> Não sei	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sei	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sei
	<input type="text"/> <input type="checkbox"/> Não sei	<input type="text"/> <input type="checkbox"/> Não sei	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sei	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sei
	<input type="text"/> <input type="checkbox"/> Não sei	<input type="text"/> <input type="checkbox"/> Não sei	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sei	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sei
	<input type="text"/> <input type="checkbox"/> Não sei	<input type="text"/> <input type="checkbox"/> Não sei	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sei	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sei

NOTA: se o catéter não foi removido até 30 dias após a data da candidemia incidente, marque "99/99/9999" na data da remoção.

Código:

Código	Tipo de catéter	Código	Tipo de catéter
01	Cateter venoso central – Jugular	05	Cateter de longa permanência (tunelizado)
02	CVC- Subclávia	06	Arterial
03	CVC- Femoral	07	Umbilical (Recém-nato)
04	Catéter central de inserção periférica (PICC)	08	Outro

8) HISTÓRIA DE MEDICAÇÃO

ATÉ 14 DIAS ANTES DA CANDIDEMIA INCIDENTE:

Nos 14 dias antes da candidemia incidente, o paciente estava ou tinha recebido algum dos seguintes?

8.1 Antibiótico (oral ou IV) por >24 horas? Sim Não Não sei

- 8.1.1 Se sim, especifique:
- 1 a 2 antibióticos
 - 3 a 4 antibióticos
 - 5 a 6 antibióticos
 - 7 ou mais antibióticos

8.2 Corticosteróides sistêmicos (oral ou IV)? Sim Não Não sei

8.3 Outras drogas imunossupressoras? Sim Não Não sei

8.4 Quimioterapia contra o câncer? Sim Não Não sei

8.5 Terapia anti-retroviral? Sim Não Não sei

8.6 Bloqueadores H2? Sim Não Não sei

PROJETO DE VIGILÂNCIA DE CANDIDEMIAS No. do paciente --

8.7 O paciente recebeu ou estava recebendo drogas antifúngicas?

Sim Não Não sei

8.7.1 Se sim, qual era a razão para o seu uso?

Profilático ou empírico

Tratamento de uma infecção conhecida não incluída neste episódio de candidemia

Não sei

8.7.2 Se sim, que antifúngico(s) estava(m) sendo usado(s)? Marque todos que se apliquem.

Anfotericina B Anfotericina B Lipossomal Anfotericina B Lipídica Fluconazol

Itraconazol Voriconazol Posaconazol Caspofungina

Fluorocitosina Micafungina Outro

Paciente em estudo cego (droga desconhecida)

ATÉ 30 DIAS APÓS A CANDIDEMIA INCIDENTE:

8.8 O paciente recebeu algum tratamento antifúngico para ESTE episódio de candidemia?

Sim Não Não sei

Se sim, indique o código de antifúngico(s), data em que o tratamento foi iniciado, e data da última dose para tratamento desta candidemia.

Código	Data do início (DD/MM/YYYY)	Data da última dose (DD/MM/YYYY)
	/ /	/ /
	/ /	/ /
	/ /	/ /
	/ /	/ /

Código	Antifúngico
01	Anfotericina B
02	Anfotericina B lipídica
03	Fluconazol
04	Itraconazol
05	Voriconazol
06	Posaconazol
07	Caspofungina
08	Fluorocitosina
09	Micafungina
10	Outro
11	Paciente em estudo cego (droga desconhecida)

PROJETO DE VIGILÂNCIA DE CANDIDEMIAS No. do paciente --

ENTRE 14 DIAS ANTES E 30 DIAS DEPOIS DA CANDIDEMIA INCIDENTE

8.9 HISTÓRIA DE USO DE DROGAS ANTIFÚNGICAS

Para todas as drogas antifúngicas recebidas, entre o código do(s) antifúngico(s) administrados e a dose, começando 14 dias antes da candidemia incidente até 30 dias depois da candidemia incidente. Se o paciente estava recebendo apenas um antifúngico, registre as informações em "Antifúngico 1". Registre um segundo antifúngico em "Antifúngico 2", se for o caso.

Código Antifúngico	Dia	Antifúngico 1 Código	Dose total diária (mg)	Antifúngico 2 Código	Dose total diária (mg)
1. Anfotericina B	-14				
2. Anfotericina B lipídica	-13				
3. Fluconazol	-12				
4. Itraconazol	-11				
5. Voriconazol	-10				
6. Posaconazol	-9				
7. Caspofungina	-8				
8. Micafungina	-7				
9. Outro	-6				
10. Paciente em estudo cego (droga desconhecida)	-5				
	-4				
	-3				
	-2				
	-1				
	Candidemia Incidente				
	1				
	2				
	3				
	4				
	5				
	6				
	7				
	8				
	9				
	10				
	11				
	12				
	13				
	14				
	15				
	16				
	17				
	18				
	19				
	20				
	21				
	22				
	23				
	24				
	25				
	26				
	27				
	28				
	29				
	30				

9) INFORMAÇÃO SOBRE A EVOLUÇÃO

PROJETO DE VIGILÂNCIA DE CANDIDEMIAS No. do paciente --

ATÉ 30 DIAS DEPOIS DA CANDIDEMIA INCIDENTE:

9.1 Nos 30 dias depois da primeira hemocultura positiva (candidemia incidente), houve sinais de envolvimento de órgãos pela infecção pela *Candida*? (NOTA: Evidência inclui resultados de métodos de imagem, como TC, ecocardiograma, histopatologia, exame físico, como em endoftalmite, ou cultura de um local estéril).

Sim Não Não sei

9.1.1 Se sim, indique o(s) órgão(s):

Coração Pulmões Sistema nervoso central Olhos Fígado/baço Ossos
 Rins Outro (especificar _____)

9.2 O paciente recebeu alta após esta hospitalização?

Sim Não Não foi internado Não sei

9.2.2 Se sim, qual foi a data da alta? : ___/___/___ (DD/MM/YYYY)

Não recebeu alta até 30 dias após a candidemia incidente

Não sei

9.3 O paciente foi transferido para outra instituição?

Sim Não Não foi hospitalizado Não sei

9.4 O paciente sobreviveu >30 dias da data da candidemia incidente? Sim Não Não sei

9.4.1 Se não, Data do óbito: ___/___/___ (DD/MM/YYYY)

9.4.2 Foi realizada necrópsia? Sim Não Não sei

9.4.3 Se sim, havia envolvimento de *Candida* em órgãos?

Sim Não Não sei

9.4.4 Se sim, indique o(s) órgão(s):

Coração Pulmões Fígado/baço Ossos Sistema nervoso central Olhos
 Rins Outro (especificar _____)

9.4.5 Se Sim, a candidemia foi a causa do óbito?

Sim Não Não sei

ANEXO 2 – Dicionário de termos

PROJETO DE VIGILÂNCIA DE CANDIDEMIAS

DICIONÁRIO

PROJETO BRASIL DE VIGILÂNCIA DE CANDIDEMIAS DICIONÁRIO DE TERMOS E QUESTÕES

Informação geral:

Todas as informações têm que ser obtidas a partir do prontuário (ou similar). Por favor, NÃO converse com o paciente, seu familiar, ou o médico que está(va) cuidando do paciente para obter mais informações. Se a informação não estiver disponível, simplesmente marque no local apropriado da ficha clínica. Por favor, cuide para que TODA a ficha clínica seja preenchida. Não deixe campos em branco! Caso seja o caso de uma informação não estar disponível e não ter um campo apropriado para informar isto, por favor faça um risco transversal no campo e coloque em um dos cantos a sigla ND (não disponível). Caso você tenha que deixar um campo em branco pro uma informação que não é aplicável naquele caso e não tiver um campo apropriado para você marcar, por favor, faça um risco transversal no campo e coloque em um dos cantos a sigla NA (não aplicável). NÃO USE LIQUID PAPER!!! Se você errou uma entrada de dados, faça um risco transversal, coloque suas iniciais ao lado, e preencha acima a informação correta.

Definições importantes

Candidemia incidente: Candidemia “incidente” se refere à primeira hemocultura positiva para *Candida*. UM episódio de candidemia se refere a uma candidemia incidente e um período de 30 dias após a data da colheita da primeira hemocultura positiva. Para cada episódio deve ser preenchida uma ficha clínica de candidemia. Se uma outra hemocultura positiva para *Candida* ocorrer durante estes 30 dias, seja pela mesma espécie ou por espécie diferente de *Candida*, esta(s) hemocultura(s) positiva(s) é(são) registrada(s) como parte do mesmo episódio de candidemia.

Entretanto, se um paciente tem uma outra hemocultura positiva >30 dias depois da cultura incidente (primeira hemocultura positiva), esta nova hemocultura positiva será contada como um novo episódio, e uma nova ficha clínica de candidemia será preenchida.

No. do paciente: O número do paciente é composto de três componentes. Os dois primeiros dígitos são o código do hospital; do 3º ao 6º é o número do paciente naquele centro, e o 7º dígito se refere ao episódio de candidemia daquele paciente. Assim, os seis primeiros dígitos permanecem os mesmos para um paciente, mesmo que ele tenha vários episódios de candidemia. Nesse caso, o 7º dígito muda. Por exemplo, um número de paciente 03-0015-1 significa que este caso é do hospital 03, o paciente é o 15º caso daquele hospital, e este é o primeiro episódio deste paciente. Se este paciente tiver um outro episódio de candidemia (ver definição acima), seu número será 03-0015-02.

Em cada nova hemocultura que se identifica no laboratório, o investigador deve checar se o paciente já teve um outro episódio. A manutenção de uma lista de hemoculturas positivas com o nome e o número do prontuário de cada paciente ajudará nesta tarefa, e evitará duplicações de pacientes.

GUIA PARA QUESTÕES ESPECÍFICAS:

1) INFORMAÇÕES DEMOGRÁFICAS

1.1

1.2

1.3 Raça: Registre a raça escrita no prontuário do paciente.

1.4

1.5

2) INFORMAÇÕES MICROBIOLÓGICAS

2.1 Entre a data da colheita da hemocultura que positivou, e que resultou na candidemia incidente. Não entre a data quando a hemocultura ficou positiva. Por favor, reveja o conceito de “candidemia incidente”, explicado acima.

2.2

2.3 Entre o local onde a hemocultura que resultou na candidemia incidente foi colhida, se este dado estiver disponível. Se o sangue foi colhido por outro método que não uma punção venosa (no momento da colheita) deve-se marcar que o sangue foi colhido de um cateter.

2.4 Esta questão serve para identificar pacientes que eram bacterêmicos antes da, ou no dia da candidemia incidente. Marque se o paciente teve alguma bacteremia no dia da candidemia incidente, ou qualquer bacteremia ocorrida até 14 dias antes da candidemia incidente. Novamente, use a data em que a hemocultura foi colhida e não o dia em que ela se tornou positiva.

2.5- 2.5.1 Esta pergunta irá identificar pacientes que tinham colonização de locais não-estéreis por *Candida* antes da candidemia incidente. Registre todas as espécies (se conhecidas) e todos os locais de cultura positiva (por exemplo, swab retal, secreção traqueal, escarro, swab oral, swab nasal).

2.6 Esta pergunta serve para identificar pacientes que têm candidemia persistente após a cultura inicial (que definiu a candidemia incidente). Registre as datas da colheita destas hemoculturas positivas e as espécies identificadas. Os mesmos isolados devem ser registrados na primeira página (na seção “Isolados de *Candida* desse paciente”).

3) INFORMAÇÕES REFERENTES À HOSPITALIZAÇÃO

3.1 Nesta pergunta pretende-se determinar a situação de hospitalização do paciente perto da época da candidemia incidente; coloque a data da internação apenas se o paciente já estava internado ou se foi internado no dia em que a hemocultura da candidemia incidente foi colhida. Com a informação da data da candidemia incidente e a data da internação, poderemos determinar se a candidemia era ou não nosocomial. Se o paciente nunca foi hospitalizado, ou se foi admitido no dia da candidemia incidente, por favor, indique em que unidade de pacientes externos o paciente estava sendo atendido quando foi colhida a hemocultura da candidemia incidente.

PROJETO DE VIGILÂNCIA DE CANDIDEMIAS

DICIONÁRIO

3.3 Identifique a unidade de internação em que o paciente estava quando a hemocultura da candidemia incidente foi colhida. Selecione apenas uma unidade de internação ou um tipo de UTI.

3.3.2 Esta questão destina-se a identificar pacientes que estavam em uma unidade, e foram transferidos para outra unidade antes da colheita da hemocultura incidente. Selecione apenas uma unidade de internação ou UTI.

3.4 Esta pergunta serve para identificar pacientes que estavam em outro hospital antes da candidemia incidente. Isso irá indicar que o paciente estava hospitalizado antes da candidemia incidente.

4) HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA

Nesta sessão serão avaliadas co-morbidades presentes à época da candidemia incidente. Tem como objetivo obter informações sobre problemas médicos ativos do paciente nos três meses precedentes à candidemia incidente. Geralmente, se um paciente teve um problema médico para o qual ele recebeu algum tratamento ou consulta médica nos três meses precedentes, deve-se marcar “SIM”.

Nesta pergunta queremos identificar pacientes que foram hospitalizados nos últimos três meses, como um marcador indireto da presença de alguma doença ativa.

4.1 Por favor, marque se o paciente tinha uma neoplasia ativa, e que tipo. Uma neoplasia “ativa” é definida como necessitando tratamento nos últimos três meses. Por exemplo, se um paciente tinha história de neoplasia no passado, mas foi dado como curado, deve-se marcar NÃO. Se o paciente tinha uma história de neoplasia, e a mesma estava em “remissão”, e o paciente não estava recebendo nenhum tratamento, deve-se marcar NÃO. Se o paciente está em tratamento de uma neoplasia nos três meses antes da candidemia incidente, deve-se marcar SIM. Se o paciente tem um tumor benigno, deve-se marcar NÃO. Neoplasias hematológicas incluem leucemias, linfomas e mieloma múltiplo.

4.2

4.3 Por favor, marque se o paciente tinha infecção DOCUMENTADA por HIV. Suspeitas de infecção por HIV, mas sem confirmação, não devem ser consideradas.

4.4 Marque se o paciente tinha história de doença cardíaca necessitando tratamento ativo nos três meses precedentes. Doença cardíaca significativa inclui: insuficiência cardíaca congestiva de qualquer etiologia necessitando tratamento, doença coronária ativa necessitando tratamento, hipertensão necessitando tratamento, e arritmias cardíacas necessitando tratamento.

4.5 Identifique pacientes com doença pulmonar significativa, necessitando de tratamento ativo nos três meses precedentes. Doença pulmonar significativa inclui: DPOC, asma, enfisema, que requerem medicamentos VO, parenterais ou inalatórios, bronquiectasias, pneumonias crônicas, tuberculose ativa, tuberculose passada ou doença pulmonar granulomatosa, desde que tenham deixado seqüelas com perda da função pulmonar ou qualquer doença pulmonar restritiva (silicose, fibrose pulmonar idiopática, etc). Marque NÃO para DPOC ou asma não necessitando de medicação, história de pneumonia curada. Uma radiografia de tórax anormal sem sintomas respiratórios não preenche os critérios de doença pulmonar significativa.

- 4.6 Identifique pacientes com doença hepática ativa durante os três meses precedentes. Por exemplo, marque SIM para hepatite viral, hepatite por drogas ou outras hepatites (alcoólica, cirrose biliar primária, hepatite autoimune, esteatose não-alcoólica, hepatite idiopática). Se um paciente tinha uma história de hepatite auto limitada (por exemplo, hepatite A ou hepatite por drogas) que resolveu mais de três meses antes da candidemia incidente, marque NÃO. Para qualquer hepatite crônica (por exemplo, hepatite C, cirrose biliar primária, hepatite autoimune) que estava presente durante os três meses precedentes, marque SIM (mesmo se o paciente não estava em tratamento). Marque SIM para cirrose de qualquer tipo. Marque SIM para doença biliar necessitando de tratamento cirúrgico (colecistite, colangite).
- 4.7 Marque se o paciente tem história de diabetes que tenha necessitado de algum tratamento (insulina, medicações orais OU dieta) nos últimos três meses. Se o paciente tinha uma história de diabetes que melhorou (por exemplo, depois de perda de peso) mais de três meses atrás, marque NÃO.
- 4.8 Insuficiência renal é definida como uma creatinina sérica >1.5 mg/dl em qualquer ocasião nos últimos três meses; insuficiência renal crônica é definida como uma creatinina persistentemente elevada durante pelo menos os três meses antes da candidemia incidente.
- 4.9 Marque SIM para história de qualquer doença autoimune que tenha necessitado de tratamento (aguda ou crônica) nos últimos três meses. As condições podem incluir doenças reumatológicas como: lupus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, doença mista do colágeno, arterite temporal, esclerodermia, doença inflamatória intestinal, etc. As drogas imunossupressoras incluem corticosteróides (oral ou parenteral), metotrexate, hidroxicloroquina, ciclofosfamida, tacrolimus, sirolimus, ciclosporina, micofenolato mofetil, etanercet (anti-TNF), infliximab.
- 4.10 Marque SIM para história de acidente vascular cerebral, doença de Parkinson ou convulsões que tenham necessitado de tratamento. Marque SIM para demência moderada ou grave de qualquer tipo. Marque NÃO para demência leve, ou condições benignas como cefaléia.
- 4.11 Marque SIM se o paciente foi submetido a cirurgia de qualquer tipo nos últimos três meses antes da candidemia incidente. Marque NÃO se a cirurgia ocorreu mais de três meses antes.
- 4.12 Marque SIM se o paciente sofreu queimadura de terceiro grau nos três meses precedentes. Se o paciente tinha história de queimadura mas a mesma curou e não precisou de tratamento, marque NÃO. Se o paciente é um queimado, marque a porcentagem do corpo que foi atingida.
- 4.13 Neutropenia é definida como contagem absoluta de neutrófilos $<500/\text{mm}^3$. Neutropenia prolongada é definida como neutropenia de duração ≥ 10 dias. Marque se o paciente teve uma contagem <100 neutrófilos/ mm^3 durante os três meses precedentes. Se a contagem absoluta de neutrófilos não está disponível, pode-se calculá-la multiplicando a soma de bastões + segmentados pelo número absoluto de leucócitos e dividir este resultado por 100:
- $$\text{No. absoluto de neutrófilos} = (\text{bastões} + \text{segmentados}) \times \text{no. total de leucócitos}/100$$

Por favor, marque se o paciente foi submetido EM QUALQUER ÉPOCA da sua vida a um transplante de órgão.

Para pacientes transplantados de medula óssea alogênico, marque se o paciente teve doença do enxerto contra o hospedeiro nos últimos três meses apenas.

5) CANDIDÍASE NEONATAL

Esta seção se refere a pacientes que tinham até três meses de idade no momento da candidemia incidente.

6) INFORMAÇÃO CLÍNICA

Esta seção se destina a coletar dados clínicos do paciente NO MOMENTO da candidemia incidente. Para as informações referentes a ventilação mecânica, deve-se considerar até 24 horas antes da data da candidemia incidente, e para diálise e neutropenia, 72 horas antes. Isto significa que se o paciente estava em ventilação mecânica mas suspendeu 48 horas antes da candidemia, não devemos considerar que o paciente estava em ventilação mecânica.

- 6.1 Ventilação mecânica se refere a ventilação invasiva através de um tubo orotraqueal, nasotraqueal ou traqueostomia. Marque NÃO se o paciente estava com traqueostomia mas estava com suporte não invasivo (CPAP ou BiPAP). Marque NÃO se o paciente estava com traqueostomia mas sem suporte ventilatório. Conte o número cumulativo de dias em ventilação mecânica deste a admissão até a candidemia incidente. Se o paciente esteve períodos sem ventilação mecânica, não os conte. Por exemplo, se o paciente esteve em ventilação mecânica por 5 dias, foi extubado por 3 dias, e foi re-entubado e colocado em ventilação mecânica por mais 2 dias, o paciente teve 7 dias cumulativos de ventilação mecânica.
- 6.2 Marque se o paciente estava recebendo nutrição parenteral, e que tipo. Registre o número de dias cumulativos que o paciente esteve recebendo hiperalimentação de qualquer tipo. Assim, se o paciente estava recebendo nutrição parenteral parcial por 3 dias, trocou para nutrição total por 5 dias, deve-se registrar que o paciente esteve 8 dias em nutrição parenteral.
- 6.3 Marque SIM se o paciente estava em diálise na época da candidemia incidente, até 72 horas antes, mesmo se o paciente não estava recebendo diálise no dia da colheita da hemocultura positiva. Hemofiltração ou diálise contínua devem ser incluídos com tipos de hemodiálise. Dias cumulativos em diálise se refere à data em que a diálise iniciou até a data em que parou, ou até a data da candidemia incidente. Por exemplo, se o paciente recebia diálise 3 vezes por semana e estava em diálise por 2 semanas antes da candidemia incidente, este paciente teve 14 dias cumulativos de diálise, mesmo tendo ele recebido diálise apenas 6 vezes. Outro exemplo: se o paciente estava na UTI, e recebeu diálise 2 vezes num período de 8 dias, este paciente teve 8 dias cumulativos de diálise. Para diálise crônica, indique apenas o número de anos.
- 6.4 Marque se o paciente estava neutropênico nas 72 horas antes da candidemia.
- 6.5 Marque se o paciente estava com neutropenia profunda ($<100/\text{mm}^3$) nas 72 horas precedentes à candidemia incidente.
- 6.6 A informação neste item irá permitir calcular a duração total de neutropenia e neutropenia profunda. Se o paciente estava neutropênico, preencha a data em que a neutropenia teve início, a data do primeiro registro de neutrófilos $<100/\text{mm}^3$, a data

PROJETO DE VIGILÂNCIA DE CANDIDEMIAS

DICIONÁRIO

do primeiro registro $>100/\text{mm}^3$, e a data do primeiro registro $>500/\text{mm}^3$. Por exemplo, o paciente teve sua candidemia incidente em 13 de abril, e estava neutropênico nesta data. Procure no prontuário a primeira data antes de 13 de abril com hemograma com neutrófilos $<500/\text{mm}^3$, e a primeira data com neutrófilos $<100/\text{mm}^3$. Em seguida, procure no prontuário a primeira data DEPOIS da candidemia incidente em que um hemograma mostra neutrófilos $>100/\text{mm}^3$, e a primeira data com neutrófilos $>500/\text{mm}^3$. Se a contagem de neutrófilos nunca caiu abaixo de $100/\text{mm}^3$, não preencha estes campos. Se a contagem de neutrófilos não subiu até 30 dias após a candidemia incidente, marque no local apropriado, e coloque 99/99/9999 nas datas de neutrófilos $>100/\text{mm}^3$ e $>500/\text{mm}^3$, conforme o caso.

- 6.7 Preencha as colunas com informações do APACHE. Não precisa calculá-lo. Use os valores mais altos e mais baixos DO DIA DA candidemia incidente. Preencha todas as informações que estiverem disponíveis. Se as informações do dia da candidemia incidente não estiverem disponíveis, você pode usar os dados até 48 horas ANTES da candidemia incidente, se estiver disponível.
- 6.8 Este campo serve para avaliar se o paciente estava séptico, de acordo com os sinais vitais. Registre o valor mais alto e mais baixo das 48 horas ANTES até as 48 horas DEPOIS da candidemia incidente. Por exemplo, se o paciente teve uma candidemia incidente em 5 de novembro, registre os valores mais altos e mais baixos do período entre 3 e 7 de novembro.

7) INFORMAÇÕES REFERENTES A CATETER

7.1 O propósito desta seção é identificar cateteres que podem estar associados com a candidemia, e se o cateter foi removido por causa da candidemia. Marque que cateteres o paciente tinha no dia da candidemia incidente (até 24 horas antes da candidemia), quando foram inseridos e quando foram removidos. Se o cateter não foi removido até 30 dias depois da candidemia incidente, coloque 99/99/9999 na data da remoção. Marque se a hemocultura que resultou na candidemia incidente foi colhida deste cateter e se ele foi removido por causa da candidemia (se essa informação estiver disponível – caso contrário, marque “Não sei”).

8) HISTÓRIA DE MEDICAÇÕES

- 8.1 Esta seção serve para identificar pacientes que receberam antibióticos antes da candidemia. Por favor marque se o paciente recebeu algum antibiótico por pelo menos 24 horas durante os 14 dias antes da candidemia incidente. Se o paciente recebeu antibiótico, por favor marque o número de antibióticos recebidos. Por exemplo, se o paciente recebeu ampicilina por 3 dias, trocou para ceftazidima e amicacina por 7 dias, este paciente recebeu 3 antibióticos
- 8.2 Por favor, marque se o paciente recebeu algum corticosteróide sistêmico (oral ou parenteral), como prednisona, dexametasona, metilprednisolona, hidrocortisona, etc.
- 8.3 Outras drogas imunossupressoras incluem metotrexate, hidroxicloroquina, ciclofosfamida, tacrolimus, sirolimus, ciclosporina, micofenolato mofetil, etanercet (anti-TNF), infliximab.
- 8.4 Quimioterapia

8.5 Antiretrovirais

8.6 Bloqueadores H2

8.7 Antifúngicos sistêmicos. Por favor, marque se o paciente recebeu alguma droga antifúngica nos 14 dias antes da candidemia incidente. Se recebeu, marque a razão para a administração da droga: profilático/empírico ou tratamento de uma infecção diferente deste episódio de candidemia. Por exemplo, se o paciente estava recebendo fluconazol após uma cirurgia que complicou, e o paciente estava febril mas não tinha culturas positivas que firmassem um diagnóstico de infecção fúngica, marque “profilático/empírico”. Outro exemplo: se o paciente tinha aspergilose invasiva e estava recebendo anfotericina B para esta infecção e acabou desenvolvendo a candidemia incidente, marque “tratamento para uma infecção conhecida”.

8.8 Marque se o paciente recebeu um antifúngico para o tratamento DESTA episódio de candidemia, que pode ser o mesmo antifúngico que o paciente estava recebendo antes da candidemia incidente (empírico, por exemplo), e que foi mantido para o tratamento da candidemia incidente. Se o paciente foi tratado com antifúngicos, marque o código do antifúngico, a data do início, e a data da última dose do antifúngico. Por exemplo, se o paciente teve uma candidemia incidente em 3 de março, iniciou fluconazol em 5 de março, a dose foi aumentada em 8 de março, e terminou em 26 de março, coloque 5 de março como a data do início e 26 de março como a data do término.

8.9 História de uso de medicação antifúngica. Por favor, registre todos os antifúngicos administrados ao paciente deste 14 dias antes da candidemia incidente, até 30 dias após a candidemia incidente. Se o paciente recebeu mais de um antifúngico, registre o primeiro em “antifúngico 1” e o segundo em “antifúngico 2”. Insira também a dose total diária de cada um. Por exemplo, se o paciente recebeu 200 mg de fluconazol 2 vezes ao dia, marque 400 mg como dose total diária.

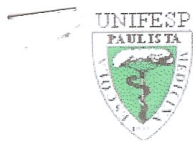
9) INFORMAÇÕES SOBRE A EVOLUÇÃO

9.1 Esta pergunta serve para identificar se o paciente evoluiu com infecção disseminada por *Candida* depois da candidemia incidente. Marque se o paciente teve evidências de infecção disseminada, e em que órgãos.

9.2 Se o paciente sobreviveu >30 dias, marque quando o paciente recebeu alta.

9.3

9.4 Indique se o paciente sobreviveu >30 dias após a candidemia incidente. Se o paciente morreu, marque se foi feita autópsia, e se foi identificada candidíase disseminada na autópsia. Não marque aí que havia candidíase disseminada se não foi feita autópsia, ou se ela foi identificada por outro método. Assim, se um paciente tinha endoftalmite diagnosticada pelo fundo de olho, morreu e não foi feita autópsia, não marque infecção disseminada nesta seção (marque na anterior). Se foi feita autópsia, marque se a candidíase foi a causa de óbito.

ANEXO 3 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP

Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

São Paulo, 11 de outubro de 2007
CEP 1436/07

Ilmo(a). Sr(a).

Pesquisador(a) THAIS GUIMARÃES

Co-Investigadores: Arnaldo Lopes Colombo

Disciplina/Departamento: Doenças Infecciosas e Parasitárias/Medicina da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

Patrocinador: Recursos Próprios.

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA INSTITUCIONAL

Ref. Projeto de pesquisa intitulado: **“Aspectos epidemiológicos e microbiológicos das infecções hematogênicas por *Candida spp* na população idosa”**.

CARACTERÍSTICA PRINCIPAL DO ESTUDO: Estudo clínico observacional de coorte epidemiológico - retrospectivo - multicêntrico nacional.

RISCOS ADICIONAIS PARA O PACIENTE: sem contato com o paciente.

OBJETIVOS: Analisar a prevalência de idosos em casuísticas de candidemia em 3 estudos sequencialmente realizados entre 1994 e 2004, analisando possíveis tendências de frequência ao longo do período.

RESUMO: Trata-se de um estudo de coorte transversal com coleta prospectiva de dados para determinação das características epidemiológicas e microbiológicas de episódios de candidemia em indivíduos idosos documentados em 15 hospitais brasileiros, durante o período de junho de 1994 a dezembro de 2004. As informações clínicas e epidemiológicas foram obtidas através de revisão dos prontuários e preenchimento de ficha clínica padrão, acompanhada de um dicionário de termos. A caracterização microbiológica das cepas foi realizada a partir de amostras acondicionadas entre junho de 1994 a dezembro de 2004, no banco de microrganismos do Laboratório Especial de Micologia (LEMI) da Unifesp. Todos os dados colhidos ao longo de 3 estudos multicêntricos desenhados para a caracterização da epidemiologia de candidemia em hospitais terciários. Todos os centros participantes tiveram a aprovação dos CEPs locais da respectiva instituição para a realização do estudo.

FUNDAMENTOS E RACIONAL: Resultados do estudo serão fundamentais para o conhecimento da epidemiologia das infecções invasivas por *Candida* nos hospitais, contribuindo para a definição de estratégias de controle prevenção e terapêutica destas complicações infecciosas.

MATERIAL E MÉTODO: coleta de dados de prontuários.

TCLE: apresenta justificativa para não apresentação do TCLE.

DETALHAMENTO FINANCEIRO: sem financiamento específico.

CRONOGRAMA: 12 meses.



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

OBJETIVO ACADÊMICO: Doutorado.

ENTREGA DE RELATÓRIOS PARCIAIS AO CEP PREVISTOS PARA: 10/10/2008 e 10/10/2009.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo ANALISOU e APROVOU o projeto de pesquisa referenciado.

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

CEP 1436/07

8. REFERÊNCIAS

- Al-Jasser AM, Elkhizzi NA. Distribution of *Candida* species among bloodstream isolates. Saudi Med J. 2004 May;25(5):566-9.
- Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. J Clin Microbiol. 2005 Apr;43(4):1829-35.
- Al-Tawfiq JA. Distribution and epidemiology of *Candida* species causing fungemia at a Saudi Arabian hospital, 1996-2004. Int J Infect Dis. 2007 May;11(3):239-44.
- Andrews GA. Los desafíos del proceso de envejecimiento en las sociedades de hoy y del futuro. In: Encuentro Latinoamericano y Caribeño sobre lãs Personas de Edad; 1999; Santiago. Santiago: Celade; 2000. p. 247-56. (Seminarios y Conferencias - Cepal, 2).
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med. 2001 Jul;29(7):1303-10.
- Aquino VR, Lunardi LW, Goldani LZ, Barth AL. Prevalence, susceptibility profile for fluconazole and risk factors for candidemia in a tertiary care hospital in southern Brazil. Braz J Infect Dis. 2005 Oct;9(5):411-8.
- Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes [Internet]. 2008 [cited 2009 Oct 5];XIV(2.). Disponível em: http://www.abto.org.br/abtov02/portugues/populacao/rbt/anoXIV_n2/index.aspx?idCategoria=2
- Barberino MG, Silva N, Rebouças C, Barreiro K, Alcântara AP, Netto EM, et al. Evaluation of blood stream infections by *Candida* in three tertiary hospitals in Salvador, Brazil: a case-control study. Braz J Infect Dis. 2006 Feb;10(1):36-40.
- Bassetti M, Trecarichi EM, Righi E, Sanguinetti M, Bisio F, Posteraro B, et al. Incidence, risk factors, and predictors of outcome of candidemia. Survey in 2 Italian university hospitals. Diagn Microbiol Infect Dis. 2007 Jul;58(3):325-31.
- Bates DW, Su L, Yu DT, Chertow GM, Seger DL, Gomes DR, et al. Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy. Clin Infect Dis. 2001 Mar 1;32(5):686-93.
- Beck-Sague C, Jarvis WR. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. National Nosocomial Infections Surveillance System. J Infect Dis. 1993 May;167(5):1247-51.
- Blot S, Vandewoude K, Hoste E, Poelaert J, Colardyn F. Outcome in critically ill patients with candidal fungaemia: *Candida albicans* vs. *Candida glabrata*. J Hosp Infect. 2001 Apr;47(4):308-13.

- Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Effects of nosocomial candidemia on outcomes of critically ill patients. *Am J Med.* 2002 Oct 15;113(6):480-5.
- Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. *The National Epidemiology of Mycosis Survey. Clin Infect Dis.* 2001 Jul 15;33(2):177-86.
- Brasil. Lei n. 8.842, de 4 de janeiro de 1994. Dispõe sobre a política nacional do idoso, cria o Conselho Nacional do Idoso e dá outras providências [Internet]. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil (DF)*; 1994 Jan 5 [citado 2009 Out 5]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L8842.htm
- Brasil. Lei nº 10.741, de 1º de outubro de 2003. Dispõe sobre o Estatuto do Idoso e dá outras providências [Internet]. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil (DF)*; 2003 Out 3 [citado 2009 out 5]. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil/LEIS/2003/L10.741.htm>
- Caggiano G, Iatta R, Laneve A, Manca F, Montagna MT. Observational study on candidaemia at a university hospital in southern Italy from 1998 to 2004. *Mycoses.* 2008 Mar;51(2):123-8.
- Castilho EA, Bastos FI, Scwarcwald CL, Fonseca MG. [AIDS in Brazil: a changing epidemic]. *Cad Saude Publica.* 2000;16(Suppl 1):4-5. Portuguese.
- Castle SC. Clinical relevance of age-related immune dysfunction. *Clin Infect Dis.* 2000 Aug;31(2):578-85.
- Chai YA, Wang Y, Khoo AL, Chan FY, Chow C, Kumarasinghe G, et al. Predominance of *Candida tropicalis* bloodstream infections in a Singapore teaching hospital. *Med Mycol.* 2007 Aug;45(5):435-9.
- Chang MR, Correia FP, Costa LC, Xavier PC, Palhares DB, Taira DL, et al. *Candida* bloodstream infection: data from a teaching hospital in Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2008 Sep-Oct;50(5):265-8.
- Chen S, Slavin M, Nguyen Q, Marriott D, Playford EG, Ellis D, et al. Active surveillance for candidemia, Australia. *Emerg Infect Dis.* 2006 Oct;12(10):1508-16.
- Cheng YR, Lin LC, Young TG, Liu CE, Chen CH, Tsay RW. Risk factors for candidemia-related mortality at a medical center in central Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2006 Apr;39(2):155-61.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: approved standard. 2nd ed. CLSI document M27-A2. Pennsylvania: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2002.
- Colombo AL, Nucci M, Salomão R, Branchini ML, Richtmann R, Derossi A, et al. High rate of non-albicans candidemia in Brazilian tertiary care hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1999 Aug;34(4):281-6.

- Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Nouer SA, Arthington-Skaggs B, da Matta DA, et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol*. 2006 Aug;44(8):2816-23.
- Colombo AL, Guimarães T, Silva LR, de Almeida Monfardini LP, Cunha AK, Rady P, et al. Prospective observational study of candidemia in Sao Paulo, Brazil: incidence rate, epidemiology, and predictors of mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007 May;28(5):570-6.
- Costa SF, Marinho I, Araujo EA, Manrique AE, Medeiros EA, Levin AS. Nosocomial fungaemia: a 2-year prospective study. *J Hosp Infect*. 2000 May;45(1):69-72.
- Crane SJ, Uslan DZ, Baddour LM. Bloodstream infections in a geriatric cohort: a population-based study. *Am J Med*. 2007 Dec;120(12):1078-83.
- Davis SL, Vazquez JA, McKinnon PS. Epidemiology, risk factors, and outcomes of *Candida albicans* versus non-*albicans* candidemia in nonneutropenic patients. *Ann Pharmacother*. 2007 Apr;41(4):568-73.
- Diekema DJ, Messer SA, Brueggemann AB, Coffman SL, Doern GV, Herwaldt LA, et al. Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study. *J Clin Microbiol*. 2002 Apr;40(4):1298-302.
- Dimopoulos G, Ntziora F, Rachiotis G, Armaganidis A, Falagas ME. *Candida albicans* versus non-*albicans* intensive care unit-acquired bloodstream infections: differences in risk factors and outcome. *Anesth Analg*. 2008 Feb;106(2):523-9, table of contents.
- Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis*. 1999 Aug;29(2):239-44.
- Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis*. 2003 Nov;3(11):685-702.
- Emori TG, Banerjee SN, Culver DH, Gaynes RP, Horan TC, Edwards JR, et al. Nosocomial infections in elderly patients in the United States, 1986-1990. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med*. 1991 Sep 16;91(3B):289S-93S.
- Faulkner CM, Cox HL, Williamson JC. Unique aspects of antimicrobial use in older adults. *Clin Infect Dis*. 2005 Apr 1;40(7):997-1004.
- Franca JC, Ribeiro CE, Queiroz-Telles F. Candidemia in a Brazilian tertiary care hospital: incidence, frequency of different species, risk factors and antifungal susceptibility. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008 Jan-Feb;41(1):23-8.

- Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storfer S, Medoff G, Dunagan WC. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin Infect Dis*. 1992 Sep;15(3):414-21.
- Fujitani S, Ricardo-Dukelow M, Kamiya T, Sullivan L, Low L. Ethnicity and other possible risk factors for candidemia at 3 tertiary care university hospitals in Hawaii. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006 Nov;27(11):1261-3.
- Garbino J, Kolarova L, Rohner P, Lew D, Pichna P, Pittet D. Secular trends of candidemia over 12 years in adult patients at a tertiary care hospital. *Medicine (Baltimore)*. 2002 Nov;81(6):425-33.
- Garibaldi RA. Residential care and the elderly: the burden of infection. *J Hosp Infect*. 1999 Dec;43 Suppl:S9-18.
- Gavazzi G, Herrmann F, Krause KH. Aging and infectious diseases in the developing world. *Clin Infect Dis*. 2004 Jul 1;39(1):83-91.
- Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis*. 2002 Nov;2(11):659-66.
- Gershwin ME, Borchers AT, Keen CL. Phenotypic and functional considerations in the evaluation of immunity in nutritionally compromised hosts. *J Infect Dis*. 2000 Sep;182 Suppl 1:S108-14.
- Girao E, Levin AS, Basso M, Gobara S, Gomes LB, Medeiros EA, et al. Seven-year trend analysis of nosocomial candidemia and antifungal (fluconazole and caspofungin) use in Intensive Care Units at a Brazilian University Hospital. *Med Mycol*. 2008 Sep;46(6):581-8.
- Girard TD, Opal SM, Ely EW. Insights into severe sepsis in older patients: from epidemiology to evidence-based management. *Clin Infect Dis*. 2005 Mar 1;40(5):719-27.
- Godoy P, Tiraboschi IN, Severo LC, Bustamante B, Calvo B, Almeida LP, et al. Species distribution and antifungal susceptibility profile of *Candida* spp. bloodstream isolates from Latin American hospitals. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2003 Apr;98(3):401-5.
- Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Vande Berg J, Hu J, Messer S, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis*. 2003 Nov 1;37(9):1172-7.
- Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, Lyon GM, Arthington-Skaggs BA, Mirza SA, et al. Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *J Clin Microbiol*. 2004 Apr;42(4):1519-27.
- High KP. Nutritional strategies to boost immunity and prevent infection in elderly individuals. *Clin Infect Dis*. 2001 Dec 1;33(11):1892-900.

- High KP. Infection in an ageing world. *Lancet Infect Dis*. 2002 Nov;2(11):655.
- Hinrichsen SL, Falcao E, Vilella TA, Colombo AL, Nucci M, Moura L, et al. Candidemia in a tertiary hospital in northeastern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008 Jul-Aug;41(4):394-8.
- Hooshmand-Rad R, Chu A, Gotz V, Morris J, Batty S, Freifeld A. Use of amphotericin B lipid complex in elderly patients. *J Infect*. 2005 May;50(4):277-87.
- Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis*. 2009 Jun 15;48(12):1695-703.
- Iberti TJ, Bone RC, Balk R, Fein A, Perl TM, Wenzel RP. Are the criteria used to determine sepsis applicable for patients > 75 years of age? *Crit Care Med*. 1993;21(4):S130.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Perfil dos idosos responsáveis pelos domicílios no Brasil 2000 [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2002 [citado 2009 Out 5]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/perfilidoso/perfidosos2000.pdf> (Estudos e Pesquisas Informação Demográfica e Socioeconômica, n. 9).
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico 2000: características gerais da população - resultados da amostra [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2003 [citado 2009 Out 5]. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2000/populacao/censo2000_populacao.pdf
- Instituto de Assistência ao Servidor Público Estadual de São Paulo. Iamspe em foco: Informativo da Superintendência. 2009;l:(IX).
- Kalache A. Ageing worldwide. In: Ebrahim S, Kalache A. *Epidemiology in old age*. London: BMJ Publishing groups; 1996. p. 22-31.
- Kao AS, Brandt ME, Pruitt WR, Conn LA, Perkins BA, Stephens DS, et al. The epidemiology of candidemia in two United States cities: results of a population-based active surveillance. *Clin Infect Dis*. 1999 Nov;29(5):1164-70.
- Kauffman CA, Hedderwick SA. Treatment of systemic fungal infections in older patients: achieving optimal outcomes. *Drugs Aging*. 2001;18(5):313-23.
- Kauffman CA. Fungal infections in older adults. *Clin Infect Dis*. 2001 Aug 15;33(4):550-5.
- Kibbler CC, Seaton S, Barnes RA, Gransden WR, Holliman RE, Johnson EM, et al. Management and outcome of bloodstream infections due to *Candida* species in England and Wales. *J Hosp Infect*. 2003 May;54(1):18-24.

- Klontz KC, Adler WH, Potter M. Age-dependent resistance factors in the pathogenesis of foodborne infectious disease. *Aging (Milano)*. 1997 Oct;9(5):320-6.
- Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med*. 1981 Aug;9(8):591-7.
- Krcmery V, Jurga L, Mateicka F, Sulcova M. Fungaemia in elderly patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2001 May;17(5):419-21.
- Letscher-Bru V, Herbrecht R. Caspofungin: the first representative of a new antifungal class. *J Antimicrob Chemother*. 2003 Mar;51(3):513-21.
- Lloyd-Sherlock P. Population ageing in developed and developing regions: implications for health policy. *Soc Sci Med*. 2000 Sep;51(6):887-95.
- Loeffler J, Stevens DA. Antifungal drug resistance. *Clin Infect Dis*. 2003 Jan 15;36(Suppl 1):S31-41.
- Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L, Soldani F, Bellino S, Solbiati M, et al. Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000 Aug;19(8):602-7.
- Malani A, Hmoud J, Chiu L, Carver PL, Bielaczyc A, Kauffman CA. *Candida glabrata* fungemia: experience in a tertiary care center. *Clin Infect Dis*. 2005 Oct 1;41(7):975-81.
- Malani PN, Bradley SF, Little RS, Kauffman CA. Trends in species causing fungaemia in a tertiary care medical centre over 12 years. *Mycoses*. 2001 Dec;44(11-12):446-9.
- Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, Eggimann P, Ruef C, Garbino J, et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis*. 2004 Feb 1;38(3):311-20.
- Marra AR, Bar K, Bearman GM, Wenzel RP, Edmond MB. Systemic inflammatory response syndrome in nosocomial bloodstream infections with *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterococcus* Species: comparison of elderly and nonelderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 2006 May;54(5):804-8.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003 Apr 17;348(16):1546-54.
- da Matta DA, de Almeida LP, Machado AM, Azevedo AC, Kusano EJ, Travassos NF, et al. Antifungal susceptibility of 1000 *Candida* bloodstream isolates to 5 antifungal drugs: results of a multicenter study conducted in Sao Paulo, Brazil, 1995-2003. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007 Apr;57(4):399-404.

- Medrano DJ, Brilhante RS, Cordeiro R de A, Rocha MF, Rabenhorst SH, Sidrim JJ. Candidemia in a Brazilian hospital: the importance of *Candida parapsilosis*. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2006 Jan-Feb;48(1):17-20.
- Meyer KC. The role of immunity in susceptibility to respiratory infection in the aging lung. Respir Physiol. 2001 Oct;128(1):23-31.
- Morgan J. Global trends in candidemia: review of reports from 1995-2005. Curr Infect Dis Rep. 2005 Nov;7(6):429-39.
- Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Sep;49(9):3640-5.
- Nakamura T, Takahashi H. Epidemiological study of *Candida* infections in blood: susceptibilities of *Candida* spp. to antifungal agents, and clinical features associated with the candidemia. J Infect Chemother. 2006 Jun;12(3):132-8.
- Nguyen MH, Peacock JE, Jr., Tanner DC, Morris AJ, Nguyen ML, Snyderman DR, et al. Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. Arch Intern Med. 1995 Dec 11-25;155(22):2429-35.
- Nucci M, Silveira MI, Spector N, Silveira F, Velasco E, Akiti T, et al. Risk factors for death among cancer patients with fungemia. Clin Infect Dis. 1998 Jul;27(1):107-11.
- Nucci M, Colombo AL. Candidemia due to *Candida tropicalis*: clinical, epidemiologic, and microbiologic characteristics of 188 episodes occurring in tertiary care hospitals. Diagn Microbiol Infect Dis. 2007 May;58(1):77-82.
- Opal SM, Girard TD, Ely EW. The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients. Clin Infect Dis. 2005 Nov 15;41 Suppl 7:S504-12.
- Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. Clin Infect Dis. 2003 Sep 1;37(5):634-43.
- Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis. 2004 Jan 15;38(2):161-89.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Jr., Calandra TF, Edwards JE, Jr., et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009 Mar 1;48(5):503-35.
- Passos XS, Costa CR, Araujo CR, Nascimento ES, e Souza LK, Fernandes Ode F, et al. Species distribution and antifungal susceptibility patterns of *Candida* spp. bloodstream isolates from a Brazilian tertiary care hospital. Mycopathologia. 2007 Mar;163(3):145-51.

- Petri MG, König J, Moecke HP, Gramm HJ, Barkow H, Kujath P, et al. Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy, Divisions of Mycology and Pneumonia Research. Intensive Care Med. 1997 Mar;23(3):317-25.
- Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, Messer SA, Houston A, et al. Bloodstream infections due to *Candida* species: SENTRY antimicrobial surveillance program in North America and Latin America, 1997-1998. Antimicrob Agents Chemother. 2000 Mar;44(3):747-51.
- Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Sader HS, Fluit AC, Hollis RJ, et al. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY antimicrobial surveillance program. J Clin Microbiol. 2001 Sep;39(9):3254-9.
- Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Messer SA, Hollis RJ. Trends in antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from pediatric and adult patients with bloodstream infections: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 to 2000. J Clin Microbiol. 2002 Mar;40(3):852-6.
- Pfaller MA, Diekema DJ, Rex JH, Espinel-Ingroff A, Johnson EM, Andes D, et al. Correlation of MIC with outcome for *Candida* species tested against voriconazole: analysis and proposal for interpretive breakpoints. J Clin Microbiol. 2006 Mar;44(3):819-26.
- Presterl E, Daxböck F, Graninger W, Willinger B. Changing pattern of candidaemia 2001-2006 and use of antifungal therapy at the University Hospital of Vienna, Austria. Clin Microbiol Infect. 2007 Nov;13(11):1072-6.
- Rajagopalan S, Yoshikawa TT. Antimicrobial therapy in the elderly. Med Clin North Am. 2001 Jan;85(1):133-47, vii.
- Rajagopalan S. Tuberculosis and aging: a global health problem. Clin Infect Dis. 2001 Oct 1;33(7):1034-9.
- Rex JH, Pfaller MA, Galgiani JN, Bartlett MS, Espinel-Ingroff A, Ghannoum MA, et al. Development of interpretive breakpoints for antifungal susceptibility testing: conceptual framework and analysis of in vitro-in vivo correlation data for fluconazole, itraconazole and *Candida* infections. Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing of the National Committee for Clinical Laboratory Standards. Clin Infect Dis. 1997 Feb;24(2):235-47.
- Rodríguez-Julbe MC, Ramírez-Ronda CH, Arroyo E, Maldonado G, Saavedra S, Melendez B, et al. Antibiotics in older adults. P R Health Sci J. 2004 Mar;23(1):25-33.
- Sader HS, Jones RN, Gales AC, Silva JB, Pignatari AC. SENTRY antimicrobial surveillance program report: Latin American and Brazilian results for 1997 through 2001. Braz J Infect Dis. 2004 Feb;8(1):25-79.

- Sales Júnior JAL, David CM, Hatum R, Souza PCSP, Japiassú A, Pinheiro CT S, et al. Sepsis Brasil: estudo epidemiológico da sepsis em Unidades de Terapia Intensiva brasileiras. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006;18(1):9-17.
- Sandven P, Bevanger L, Digranes A, Haukland HH, Mannsaker T, Gaustad P. Candidemia in Norway (1991 to 2003): results from a nationwide study. *J Clin Microbiol*. 2006 Jun;44(6):1977-81.
- Sanguinetti M, Posteraro B, Fiori B, Ranno S, Torelli R, Fadda G. Mechanisms of azole resistance in clinical isolates of *Candida glabrata* collected during a hospital survey of antifungal resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Feb;49(2):668-79.
- Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity and guidelines. *J Clin Oncol*. 1984 Mar;2(3):187-93.
- Schmader K. Herpes zoster in the elderly: issues related to geriatrics. *Clin Infect Dis*. 1999 Apr;28(4):736-9.
- Shaw AB. Age as a basis for healthcare rationing. Support for aging policies. *Drugs Aging*. 1996 Dec;9(6):403-5.
- Shivaprakasha S, Radhakrishnan K, Karim PM. *Candida* spp. other than *Candida albicans*: a major cause of fungaemia in a tertiary care centre. *Indian J Med Microbiol*. 2007 Oct;25(4):405-7.
- Silva E, Pedro M de A, Sogayar AC, Mohovic T, Silva CL, Janiszewski M, et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care*. 2004 Aug;8(4):R251-60.
- Simonsen L. The global impact of influenza on morbidity and mortality. *Vaccine*. 1999 Jul 30;17 Suppl 1:S3-10.
- Sofair AN, Lyon GM, Huie-White S, Reiss E, Harrison LH, Sanza LT, et al. Epidemiology of community-onset candidemia in Connecticut and Maryland. *Clin Infect Dis*. 2006 Jul 1;43(1):32-9.
- Sogayar AM, Machado FR, Rea-Neto A, Dornas A, Grion CM, Lobo SM, et al. A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(5):425-34.
- Swinne D, Watelle M, Suetens C, Mertens K, Fonteyne PA, Nolard N. A one-year survey of candidemia in Belgium in 2002. *Epidemiol Infect*. 2004 Dec;132(6):1175-80.
- Tacconelli E, Pop-Vicas AE, D'Agata EM. Increased mortality among elderly patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Hosp Infect*. 2006 Nov;64(3):251-6.

- Teles JM, Silva E, Westphal G, Filho RC, Machado FR. Surviving sepsis campaign in Brazil. *Shock*. 2008 Oct;30 Suppl 1:47-52.
- Tortorano AM, Biraghi E, Astolfi A, Ossi C, Tejada M, Farina C, et al. European Confederation of Medical Mycology (ECMM) prospective survey of candidaemia: report from one Italian region. *J Hosp Infect*. 2002 Aug;51(4):297-304.
- Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Kibbler CC, Faure O, et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004 Apr;23(4):317-22.
- Uzun O, Anaissie EJ. Predictors of outcome in cancer patients with candidemia. *Ann Oncol*. 2000 Dec;11(12):1517-21.
- Wang X, Zhou H. A study on nosocomial infection among inpatients in Beijing Hospital for elderly. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2001 Jun;22(3):212-4.
- Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med*. 1988 Dec;148(12):2642-5.
- Wingard JR. Importance of *Candida* species other than *C. albicans* as pathogens in oncology patients. *Clin Infect Dis*. 1995 Jan;20(1):115-25.
- Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004 Aug 1;39(3):309-17.
- World Health Organization. The world health report 2002: reducing risks, promoting healthy life [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2002 [cited 2009 Oct 6]. Available from: http://www.who.int/entity/whr/2002/en/whr02_en.pdf
- World Health Organization [Internet]. Geneva (Switzerland): The Organization; c2009. Ageing and life course; [cited 2009 Oct 6]. Available from: <http://www.who.int/ageing/en/>
- Xess I, Jain N, Hasan F, Mandal P, Banerjee U. Epidemiology of candidemia in a tertiary care centre of north India: 5-year study. *Infection*. 2007 Jun;35(4):256-9.
- Yamaya M, Yanai M, Ohrui T, Arai H, Sasaki H. Interventions to prevent pneumonia among older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2001 Jan;49(1):85-90.
- Yoshikawa TT, Nicolle LE, Norman DC. Management of complicated urinary tract infection in older patients. *J Am Geriatr Soc*. 1996 Oct;44(10):1235-41.
- Yoshikawa TT. Epidemiology and unique aspects of aging and infectious diseases. *Clin Infect Dis*. 2000 Jun;30(6):931-3.

Abstract

Hematogenous candidiasis is a serious infection that is highly prevalent in medical centers worldwide. In order to better understand the epidemiology and optimize strategies to control bloodstream infections caused by *Candida* sp., this infection has been studied in specific populations, such as patients at intensive care units, hematologic and neonates. Few information is available about the epidemiology of these infections in elderly patients. Due to the increase of human life expectancy, high incidence of candidemia in elderly patients and the limited number of studies available in the literature, this study aimed to analyze the epidemiological, clinical and microbiological features in elderly patients, compared to young adult population, in terms of *Candida* species distribution, resistance to antifungal agents, mortality rate and prognostic factors. We analyzed a database included data from three cohort cross-sectional studies collected prospectively in order to determine the epidemiological, clinical and microbiological characteristics of episodes of candidemia documented in 14 hospitals during the period of June 1994 to December 2004. The clinical and epidemiological information were obtained by reviewing medical records and were recorded in standard case report form. Candidemia was defined as at least one positive blood culture for *Candida* sp., after proper antisepsis, being only the first episode of candidemia considered for characterization of clinical cases. Individuals were categorized as young adults when aged between 14 and 59 years and older persons when aged ≥ 60 years. All pediatric patients (age <14 years) were excluded from the analysis. The characterization of microbial strains was performed in a single laboratory (LEMI-UNIFESP) by conventional methods. Antifungal susceptibility tests were performed using the broth micro dilution assay according to the methodology by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). All data were stored in database and statistical analysis was performed by SPSS version 15.0 and EPI-INFO version 6.0. We analyzed a total of 1.037 cases and the prevalence of elderly in the population studied was 45.2% (469/1037) and 59.3% were male. There was a significant increase in the number of cases of candidemia in the elderly population along the period of study (33.6% vs. 48.8%, $p < 0.0001$). The candidemia in the elderly occurs more frequently in severe patients, hospitalized at intensive care units, in patients with cancer, diabetes mellitus, cardiac and lung diseases and in patients submitted to central venous catheterization and

abdominal surgeries. *C. albicans* was responsible for most cases of candidemia in the elderly and *C. tropicalis* was the non-*albicans* species significantly more prevalent in this age group. There was no difference between the distribution of azole resistance in the age groups evaluated and this occurrence demonstrated to remain stable along the study period. However, cross-resistance was observed. The mortality rate of elderly population was greater than that observed with young adults (69.7% vs. 44.5%, $p < 0.001$) regardless of initial antifungal therapy and the isolated species. The prognostic factors independently associated with death in the elderly population were APACHE II score > 20 , presence of heart disease, pulmonary disease, dialysis, abdominal surgery and use of corticosteroids. Elderly patients account for substantial casuistic of candidemia in tertiary hospitals, presenting peculiar features of natural history and high mortality rate. Therefore, is essential to consider more aggressive approach in prophylaxis and antifungal therapy for this population.

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](#)