

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

ALESSANDRO LIA MONDELLI

Candidemia: avaliação dos fatores associados e da sensibilidade ao
Fluconazol

BOTUCATU

2010

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

ALESSANDRO LIA MONDELLI

**Candidemia: avaliação dos fatores associados e da sensibilidade
ao Fluconazol**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Julio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de Doutor
em Fisiopatologia em Clínica Médica

Orientadora: Prof^a Dr^a Ligia Niéro-Melo
Co-Orientador: Prof. Dr. Paulo José Fortes Villas Boas

BOTUCATU

2010

Mondelli, Alessandro Lia

Candidemia: avaliação dos fatores associados e da sensibilidade ao fluconazol / Alessandro Lia Mondelli. -- Botucatu, 2010.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2010.

Orientadora: Profª Drª Ligia Niero-Melo

Co-orientador: Prof. Dr. Paulo José Fortes Villas-Boas

1. Candidíase

Assunto CAPES: 40101002

Palavras chave: Antifungograma; Candidemia; Fatores de risco

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos

A Deus,

*Por ter me dado o dom da fé divina e poder estar ao seu lado todos
os segundos de minha vida,
por deixar que meu querido Pai esteja vivo para presenciar essa
defesa,
por ter me possibilitado de estar nessa vida maravilhosa,
por permitir que meu coração seja do bem,
por ter a oportunidade de nascer dentro de uma família amorosa,
por ter a capacidade de ser médico,
por gozar de uma boa saúde,
por ser palmeirense.*

A meu pai José e minha mãe Marisa por tudo que fizeram, fazem e sempre vão fazer por todos os seus filhos, e por serem pessoas cheias de qualidades e capacidades, que só me enchem de orgulho.

Agradeço meu avô Nicolino por sempre me iluminar lá do alto.

Agradeço à minha noiva Juliana por estar sempre comigo me apoiando em todas as horas, e por ser tão bela e inteligente ao mesmo tempo.

Agradeço meus irmãos Ricardo, Rafael e Adriano por serem tão meus amigos e por sempre me dar exemplo de dedicação e companheirismo.

Agradeço minhas duas cunhadas Fernanda e Flávia por terem se tornadas minhas verdadeiras irmãs.

Agradeço aos meus queridos sobrinhos Giulia, Luca, Giovanni, Raffaella e Bia por deixar nossa família tão feliz.

Agradeço minha orientadora Dr^a Lígia Niéro-Melo pela confiança sempre depositada em mim, por sua sabedoria indescritível e por toda ajuda a mim dispensada nesse trabalho.

Agradeço ao meu coorientador Dr. Paulo José Fortes Villas Boas por toda sua dedicação nesse projeto, sua amizade e por me ensinar tanto ao longo desses anos.

Agradeço ao meu mestre Dr. Augusto Cezar Montelli por ter me ensinado todos os caminhos das pedras dentro de um ambiente hospitalar.

Agradeço a Dr^a Teruê Sadatsune por todo sacrifício e ensinamento técnico doado à mim neste e em todos outros trabalhos, e ter me feito compreender que a ética está acima de todas as paixões. É considerada uma segunda mãe para mim.

Agradeço a Dr^a Maria Fátima Sugizaki por todo empenho dedicado a esse projeto e por ter sido a mentora intelectual dessa tese.

Agradeço ao Mestrando Carlos por toda ajuda intelectual e técnica dispensada nesse projeto e dizer que sua presença foi fundamental na elaboração dessa tese.

Agradeço a Ariane por todo seu esforço e ajuda técnica na concepção dessa tese.

Agradeço à secretária Andressa da CCIPH, por ter trabalhado tanto tempo para esta tese.

Agradeço do fundo do meu coração os funcionários do laboratório de microbiologia: Adriano; Ana Lúcia; Beth; Eneida; Marcos; Roque; Reonice; Virgínia; Neuci; João; Mariza; Sílvia; Paula; Cláudia Prado e Angélica por me ajudarem tanto nesses anos todos.

Agradeço ao Prof. Dr. José Roberto Pereira Lauris da USP de Bauru, por ter me acolhido em um momento complicado e ter conseguido colocar em prática todo seu conhecimento estatístico.

Agradeço à Dr^a Adriana P. do Valle por ser tão companheira e justa comigo nesses anos todos.

Agradeço ao funcionário Roberto do Laboratório Clínico por toda sua dedicação em buscar os prontuários para mim.

Agradeço a todos os membros da Pós Graduação (Regina, Lillian, Natanae l etc) por toda ajuda em todos os sentidos, principalmente por terem tido paciência comigo.

Agradeço a todos os membros do Conselho da Pós Graduação da Clínica Médica por terem sido tão sensatos e justos comigo.

Agradeço a Ana Mengue, secretária da Pós Graduação da Clínica Médica por toda ajuda.

Agradeço à Magali do SAME por ter me ajudado tanto na busca dos prontuários.

Agradeço ao funcionário Mário da Clínica Médica por todo empenho e carinho dispensado na formatação dessa tese.

Agradeço aos funcionários Renato e Bruno da Clínica Médica por terem me ajudado em momentos complicados desse projeto.

Agradeço ao Dr. Eduardo e ao Dr. Cuadrado pelas excelentes sugestões recomendadas no exame de qualificação.

Agradeço à Faculdade de Medicina de Botucatu por ter me ajudado a ser um profissional menos incompetente.

Agradeço aos membros da Disciplina de Patologia Clínica por serem tão especiais a mim.

RESUMO

1 Mondelli AL. Candidemia: avaliação dos fatores associados e da sensibilidade ao
2 Fluconazol [tese]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade
3 Estadual Paulista; 2010.

4

5 **Resumo**

6 As leveduras vêm se tornando um dos principais agentes etiológicos das infecções
7 hospitalares encontrados em pacientes com imunossupressão, muitas vezes
8 evoluindo para quadros de sepse fúngica, na qual a mortalidade é elevada. Vários
9 fatores associados diferentes, para o desenvolvimento de candidemia, têm sido
10 estudados. Porém, tem-se dificuldade para escolher o tratamento desses quadros
11 sépticos, uma vez que os métodos utilizados atualmente para verificar sensibilidade
12 necessitam de técnicas trabalhosas e com resultados demorados para uso em
13 laboratórios de rotina médica. Os objetivos do presente trabalho foram: estudar os
14 fatores associados para o desenvolvimento de candidemia, bem como, comparar a
15 eficácia do antifungograma, realizado por método de disco difusão em ágar 24 e 48
16 horas e pelo método do Etest®, para o fluconazol, com a metodologia da
17 microdiluição; além de avaliar a viabilidade da identificação das espécies de *Candida*
18 por metodologia automatizada, dos sistemas Vitek-Biomerieux (Durham NC, USA) e
19 manual, chamada de mista (tubo germinativo e Chromagar *Candida* (Difco, Sparks,
20 MD-EUA), com a metodologia tradicional de referência. Analisaram-se 98
21 prontuários retrospectivamente do período compreendido entre os anos de 2000 a
22 2006, que possuíam amostras viáveis de *Candida* spp para o estudo. Os fatores
23 associados mais prevalentes para o desenvolvimento de candidemia no total geral
24 dos pacientes foram: o uso de antimicrobianos e antifúngicos com 93,9% e 79,6%
25 respectivamente; a utilização do cateter venoso central com 93,9%; a presença de
26 ventilação mecânica com 73,5% além da nutrição parenteral com 60,2% dos casos.
27 As principais espécies de *Candida* encontradas foram *C. parapsilosis* com 37,76% e
28 *C. albicans* com 33,67%; *Candida* não-*albicans* somaram 66,33% dos casos. A *C.*
29 *glabrata* apresentou o maior índice de mortalidade do estudo, com 75% dos casos,
30 seguida pela *C. tropicalis* com 57,1% e *C. albicans* com 54,5%. O teste do disco
31 difusão com leitura visual e disco CECOM (São Paulo, Brasil), após 24 horas, foi
32 recomendado para utilização na rotina laboratorial, com 81,6% de concordância com
33 a metodologia padrão. O teste do disco difusão com leitura visual e disco CECOM
34 (São Paulo, Brasil), após 48 horas, não foi recomendado para utilização na rotina

35 laboratorial, com somente 72,4% de concordância com a metodologia padrão. O
36 teste da microdiluição pelo Etest®, com leitura visual em 24 horas, foi recomendado
37 para utilização na rotina laboratorial, com 92,8% de concordância com a metodologia
38 padrão. O sistema Vitek-Biomerieux (Durham NC, USA), com cartão de identificação
39 das leveduras, foi recomendado para uso na rotina laboratorial, com 80,6% de
40 concordância com a metodologia padrão. O teste de identificação das leveduras,
41 realizado por identificação mista com tubo germinativo e Chromagar *Candida* (Difco,
42 Sparks, MD-EUA), não foi recomendado para uso na rotina laboratorial, com apenas
43 62,2% de concordância com a metodologia padrão. Portanto, uso de antimicrobianos
44 e do cateter venoso central, foram os fatores associados ao desenvolvimento de
45 candidemia mais encontrados nesses pacientes, e devem ser recomendados com o
46 máximo de critério pelos médicos. Além disso, a identificação e os testes de
47 sensibilidade aos antifúngicos são muito importantes no ambiente hospitalar e
48 podem contribuir na sobrevida dos pacientes com candidemia.

49 **Palavras-chave:** Antifungograma; Candidemia; Fatores de Risco

ABSTRACT

Abstract

Yeasts are becoming some of the most common causes of nosocomial fungal infections that can be found in immunocompromised patients. Such infections many times develop to sepsis, whose mortality rate is high. Many different associated factors for the development of candidemia have been studied, but there is a great difficulty to choose the treatment of such cases because of the current methods of susceptibility testing, which are usually refined and time-consuming techniques for routine use in laboratory medicine. The aim of this study was to evaluate the factors associated with the development of candidemia, and fluconazole efficacy in disk diffusion test and Etest® as well as evaluate the viability of identification of *Candida* species by automated system Vitek-Biomerieux (Durham NC, USA), manual method (germinative tube) and Chromagar *Candida* (Difco, Sparks, MD-EUA). Ninety eight medical charts of patients with *Candida* spp samples available for the study were retrospectively analyzed. The results showed that the most prevalent risk factors to develop candidemia were: antibiotics and antifungal agents (93.9% and 79.6%, respectively); use of venal central catheter (93.9%); the presence of mechanical ventilation (73.5%) and parenteral nutrition (60.2%). The main species of *Candida* found were *C. parapsilosis* (37.76%), *C. albicans* (33.67%) and *Candida non albicans* (66.33%). *C. glabrata* showed the best mortality rate (75%), followed by *C. tropicalis* (57.1%) and *C. albicans* (54.5%). The disk diffusion test with visual reading and Cecom disk (São Paulo, Brazil) after 24 hours was recommended for utilization in laboratory routine with 81.6% agreement with the reference method. The disk diffusion test with visual reading and Cecom disk after 48 hours was not recommended for utilization in laboratory routine with only 72.4% of agreement with the reference method. The microdilution by Etest® with visual reading after 24 hours was recommended for utilization in laboratory routine with 92.8% of agreement with the reference method. The Vitek-Biomerieux system (Durham NC, USA) with *Candida* identification card was recommended for utilization in laboratory routine with 80.6% of agreement with the reference method. The *Candida* identification test performed with manual method (germinative tube) and Chromagar *Candida* (Difco, Sparks, MD-EUA) was not recommended for utilization in laboratory routine with only 62.2% of agreement with the reference method.

Key-words: antifungal susceptibility; candidemia; Risk Factors

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1 - BIOMIC Vision System, USA.....	29
Figura 2 - Técnica de microcultivo em Agar.....	40
Figura 3 - Assimilação de fontes de carbono e hidrogênio	41
Figura 4 - Fermentação de carboidratos.....	42
Figura 5 - Formação do tubo germinativo	42
Figura 6 - Teste do Chromagar	43
Figura 7 - Método automatizado sistema Vitek I (Durham NC, USA).....	44
Figura 8 - Método do disco difusão em Ágar (CLSI-M 44A).....	45
Figura 9 - Método do Etest® (Ab Biodisk, olna, Suécia)	46
Figura 10 - Método da microdiluição em meio líquido.....	47

GRÁFICOS

Gráfico 1 - Espécies causando candidemia, por idade.....	50
Gráfico 2 - Distribuição da mortalidade por espécie.....	51
Gráfico 3 - Distribuição da sensibilidade ao fluconazol pelos três métodos analisados.....	71

LISTA DE TABELAS

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Variáveis quantitativas associadas ao desenvolvimento de candidemias.....	46
Tabela 2 - Associação entre óbito e idade.....	46
Tabela 3 - Taxa de mortalidade de acordo com a idade.....	46
Tabela 4 - Identificação por metodologia manual das espécies de <i>Candida</i> isoladas de candidemias (Botucatu, 2000-2006).....	47
Tabela 5 - Espécies causando candidemia em menores de 1 ano (n=44).....	48
Tabela 6 - Fatores associados ao desenvolvimento de candidemias. HC/FMB, 2000-2006.....	53
Tabela 7 - Fatores associados ao desenvolvimento de candidemias por <i>C. albicans</i> (CA) e <i>C. não-albicans</i> (CNA).....	57
Tabela 8 - Fatores associados à mortalidade por candidemia.....	59
Tabela 9 - Fatores associados aos casos de candidemias com >60 anos (n=18).....	61
Tabela 10 - Fatores associados às candidemias em pacientes com idade <1 ano (n=44) .	61
Tabela 11 - Tipos de erro na comparação de métodos de identificação da resistência (NCCLS M23-A2, 1981).....	65
Tabela 12 - Erros dos testes % (controle = microdiluição).....	65
Tabela 13 - Correlação entre resultados do MIC e Etest® para fluconazol.....	66
Tabela 14 - Correlação entre resultados de microdiluição e disco-difusão (em leitura em 24 horas) para fluconazol.....	67
Tabela 15 - Correlação entre resultados de microdiluição e disco-difusão (com leitura em 48 horas) para fluconazol.....	69
Tabela 16 - Distribuição da sensibilidade ao fluconazol pelos três métodos analisados.....	71
Tabela 17 - Sensibilidade das espécies de <i>Candida</i>	72
Tabela 18 - Amostras com very major error nas três metodologias estudadas MIC x Etest® x DD 24 e 48 horas.....	72
Tabela 19 - Amostras com major error MIC x DD 24 horas.....	73
Tabela 20 - Amostras com major error MIC x DD 48 horas.....	74
Tabela 21 - Comparação entre identificação manual e automatizada (Vitek I).....	76
Tabela 22 - Comparação entre identificação manual e resultado liberado pelo Lab clínico (identificação mista).....	77
Tabela 24 - Avaliação da sensibilidade ao fluconazol pela mortalidade.....	78
Tabela 25 - Comparação entre os resultados da microdiluição em caldo (referência) e teste de disco-difusão com leitura a 24 horas, para o fluconazol.....	79
Tabela 26 - Comparação entre os resultados da microdiluição em caldo (referência) e teste de disco-difusão com leitura a 48 horas, para o fluconazol.....	80
Tabela 27 - Comparação entre os resultados da microdiluição em caldo (referência) e E-test®, para o fluconazol.....	81

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE ABREVIATURAS

RN =	recém nascidos
UTIN =	unidade de terapia intensiva neonatal
UTI =	unidade de terapia intensiva
CIM =	concentração inibitória mínima
MIC =	microdiluição
EBPN =	externo baixo peso ao nascimento
HC-FMB =	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
IBB =	Instituto de Biociências de Botucatu
NCCLS =	National Committe for Clinical Laboratory Standards
CLSI =	Clinical and Laboratory Standards Institute
EUCAST =	European Committe on Antibiotic Susceptibly Testing
DD =	disco difusão
SAME =	Serviço Arquivo Médico Estatístico
BD =	Becton Dickinson
CA =	<i>Candida albicans</i>
CNA =	<i>Candida não albicans</i>

SUMÁRIO

SUMÁRIO**RESUMO****ABSTRACT****LISTA DE ILUSTRAÇÕES****LISTA DE TABELAS****LISTA DE ABREVIATURAS**

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1	FATORES DE RISCO	18
2.2	COLONIZAÇÃO	19
2.3	USO DE ANTIMICROBIANOS	19
2.4	NEUTROPENIA	20
2.5	CATETER VENOSO CENTRAL	20
2.6	CORTICOTERAPIA	21
2.7	PROCEDIEMTOS CIRÚRGICOS	21
2.8	OUTROS FATORES DE RISCO	21
2.9	FATORES DE RISCO EM RN	23
2.10	RESISTÊNCIA AOS ANTIFÚNGICOS	24
2.11	DIAGNÓSTICO	25
2.12	TRATAMENTO	26
2.13	TESTES DE SUSCETIBILIDADE	27
2.14	RECOMENDAÇÕES ATUAIS	30
3	OBJETIVOS	32
3.1	OBJETIVO GERAL	33
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	33
4	MATERIAL E MÉTODOS	34
4.1	CASUÍSTICA	35
4.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	36
4.2.1	Critério de inclusão	36
4.2.2	Critério de exclusão	36
4.3	CÁLCULO AMOSTRAL	36
4.4	PRONTUÁRIOS PARA AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DE CADA PACIENTE	37
4.5	ANÁLISE DOS PRONTUÁRIOS	38
4.6	ÂNALISE LABORATORIAL	39
4.6.1	Meios de cultura para: isolamento, identificação e teste de sensibilidade	39
4.6.2	Drogas, discos e demais materiais utilizados para realização do antifungigrama	39
4.6.3	Identificação das amostras	40
4.6.4	Sensibilidade ao fluconazol	44

5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	50
5.1	DADOS GERAIS	45
5.2	ESPÉCIES GERAIS	46
5.3	MORTALIDADE	50
5.4	FATORES ASSOCIADOS PARA O DESENVOLVIMENTO DE CANDIDEMIAS ...	52
5.4.1	Principais Fatores	52
5.4.2	Candida albicans X Candida não albicans	56
5.5	FATORES ASSOCIADOS À MORTALIDADE	58
5.6	FATORES ASSOCIADOS EM RELAÇÃO À FAIXA ETÁRIA	59
5.7	TESTES LABORATORIAIS	61
6	CONCLUSÕES	82
	REFERÊNCIAS	85
	ANEXOS	106

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

2
3
4 Diversos autores têm ressaltado um aumento global da incidência de
5 leveduras nos últimos 20 anos. Entre as infecções invasivas causadas pelo gênero
6 *Candida*, enfatizamos a relevância clínica dos casos de infecção da corrente
7 sanguínea, complicação esta conhecida como candidemia (Colombo & Guimarães,
8 2003). Hoje em dia, a *Candida* spp, se encontra entre as cinco principais infecções
9 da corrente sanguínea dos hospitais. O aumento na frequência de candidemia
10 também tem sido observado particularmente entre pacientes em uso de
11 antimicrobianos, terapia imunossupressora, nutrição parenteral, e em pacientes
12 expostos a múltiplos procedimentos invasivos (Nucci et al., 2002; França et al.,
13 2008). Alguns estudos estimam a atribuição da mortalidade em 38% (Wey et al.,
14 1988) porém, as taxas podem variar de 50 a 60% (Karabinis et al., 1988; Wey et al.,
15 1988; Bross et al., 1989; Komshian et al., 1989). Na última década, é crescente o
16 número de trabalhos documentando alterações na susceptibilidade das leveduras do
17 gênero *Candida* às drogas antifúngicas. Embora muitos sejam os trabalhos relatando
18 que a maioria dos isolados apresenta-se sensível ao fluconazol, já foi observado o
19 desenvolvimento de resistência em pacientes previamente expostos aos azóis.
20 (Nolte et al., 1997; Safdar et al., 2001; Kersun et al., 2008). Em relação aos aspectos
21 epidemiológicos, a identificação da espécie da levedura e o antifungigrama é etapa
22 fundamental para a monitorização das taxas de infecção hospitalar bem como para
23 identificação precoce de surtos de infecções por *Candida* (Ruiz et al., 2005).
24 Portanto, saber quais são os fatores de risco para desenvolvimento de candidemia,
25 identificar a espécie da levedura, realizar o antifungigrama de uma maneira rápida e
26 correta, e tratar o paciente o mais rapidamente possível, são elementos
27 fundamentais na sobrevivência desse tipo de paciente.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

As leveduras do gênero *Candida* pertencem à Divisão Eumycota, Subdivisão Deuteromycotina, Classe Blastomycetes e à Família Cryptococcaceae, apresentando desenvolvimento unicelular predominantemente e muitas vezes reproduzindo-se por brotamento unilateral. Possuem distribuição universal, podendo ser encontradas em homens ou animais, solos, água, vegetais, alimentos e em diversos ambientes, inclusive os hospitalares (Komshiam, 1989; Lacaz, 1991; Paula, 1999; Matsumoto, 2001).

O gênero *Candida* possui acima de 200 espécies, tendo como representante principal a *C. albicans*, que é o patógeno oportunista de maior incidência dentre todas as outras espécies (Valdivieso, 1976; Horn, 1985; Odds, 1988; Ghannoum & Abu-Elteen, 1990; Bodey, 1993).

Algumas espécies de leveduras fazem parte da microbiota humana. A fonte endógena é a de maior importância para o desenvolvimento de doenças fúngicas em humanos (Odds, 1988; Dembry, 1994; Weissman, 1995). As leveduras que possuem a capacidade de crescer à 37° C são potencialmente patogênicas para o homem, tornando-se de grande importância pela alta frequência com que colonizam e infectam o hospedeiro humano. As espécies de *Candida* podem ser encontradas no trato gastrointestinal em aproximadamente 20 a 80% da população adulta saudável. Entre as mulheres, cerca de 20 a 30% apresentam colonização vaginal por *Candida* spp. Estes microrganismos comensais podem se tornar patogênicos quando ocorrem alterações nos mecanismos de defesa do hospedeiro ou quando ocorre comprometimento de alguma barreira anatômica, tais como queimaduras e procedimentos médicos invasivos (Dignani et al., 2003).

A mudança do fungo do estado comensal para o patogênico ocorre possivelmente por motivo de imunodeficiência (deficiência nos mecanismos de defesa), que é a condição biológica mais favorável para o mesmo causar infecções e doenças ao hospedeiro (Emmons, 1962; Utz, 1962; Odds, 1988; Ruechel, 1990).

Algumas das espécies de *Candida* têm a propriedade de formar estruturas filamentosas, como hifas e pseudohifas, sendo esta característica um obstáculo à

33 fagocitose, principal mecanismo de defesa contra as infecções. Em infecções
34 graves, com grande quantidade de leveduras e alta carga antigênica, pode haver
35 depressão da imunidade celular, ocorrendo assim, a infecção fúngica hematogênica
36 (Lacaz et al., 2002). Alterações dos mecanismos de defesa do hospedeiro podem
37 ser decorrentes de mudanças fisiológicas características, como na prematuridade
38 em neo-natos e envelhecimento nos idosos ou mais frequentemente, associadas a
39 doenças degenerativas, neoplásicas, imunodeficiências congênitas ou adquiridas e
40 imunodepressão induzida por atos médicos (Dignani, 2003).

41 Portanto, quando as condições imunológicas do hospedeiro são alteradas
42 por qualquer fator agressor como diabetes mellitus, tratamentos prolongados com
43 antibióticos ou corticosteróides, desnutrição, uso de prótese dentária ou cardíaca,
44 contato com enfermos de candidose, a *Candida* spp., até então saprófita, pode
45 tornar-se patogênica, multiplicar-se, invadir os tecidos do hospedeiro, disseminar-se,
46 até tornar-se, em raras ocasiões, sistêmica (Garcia & Siqueira, 1988).

47 A importância das infecções por leveduras é ressaltada por diversos
48 autores que detectaram aumento global da incidência nos últimos anos, de forma
49 alarmante. Entre as infecções invasivas causadas pelo gênero *Candida*, vale
50 salientar a relevância clínica dos casos de infecção da corrente sanguínea,
51 complicação esta conhecida como candidemia ou candidíase hematogênica
52 (Colombo & Guimarães, 2003). Na verdade, o termo candidíase hematogênica
53 engloba um espectro amplo de situações clínicas, incluindo desde episódios
54 isolados de candidemia até casos onde o fungo presente na corrente sanguínea
55 dissemina-se para um ou vários órgãos do hospedeiro infectado (Colombo, 2000,
56 Matsumoto et al., 2001). A partir da década de 80, a incidência de candidemias
57 aumentou substancialmente em hospitais terciários de todo o mundo (Wisplinghoff et
58 al., 2004) e atualmente essas infecções têm emergido como os maiores
59 responsáveis pela morbidade e mortalidade nos pacientes imunodeprimidos
60 (Fromtling et al., 1993; Pfaller et al., 2000, 2008).

61 A ocorrência de casos de candidemia em hospitais terciários aumentou
62 substancialmente nas últimas décadas em diferentes partes do mundo. Espécies do
63 gênero *Candida* spp., em particular *Candida albicans*, têm emergido como
64 importantes patógenos nosocomiais, estando associadas a quase 80% de todas as

65 infecções fúngicas nosocomiais, representando a maior causa de fungemia
66 (Almirante et al., 2005; Ostrosky - Zeichner et al., 2006).

67 Entre o período de 1970 a 1979, dados do sistema norte-americano NNIS
68 (*National Nosocomial Infections Surveillance*) (Allen et al., 1981) mostraram aumento
69 persistente nas taxas de infecções na corrente sanguínea, quando a *Candida* spp.
70 não figurava nem entre os dez agentes etiológicos mais frequentes dessas infecções
71 em 1975. Em 1983 elas já apareceram em sexto lugar com 5,6% das infecções na
72 corrente sanguínea. Em adição, dados do programa de vigilância epidemiológica de
73 infecções hospitalares do estado norte-americano da Virgínia, abrangendo 112
74 hospitais, documentaram ter havido aumento significativo na incidência de
75 candidemia entre os anos de 1978 e 1984 (Morrison et al., 1986). Entre os anos de
76 1980 e 1982, dados norte-americanos de todo o país mostravam que as espécies de
77 *Candida* representavam 4,5% das etiologias de infecções hospitalares e 4,7% das
78 infecções hospitalares na corrente sanguínea, (Hughes et al., 1983). Os
79 microrganismos do gênero *Candida* foram apontados nos anos 80 como a nona
80 causa de infecções na corrente sanguínea nos hospitais de ensino (Hughes et
81 al., 1983). Dados do NNIS de 1983 mostraram que 5,6% das infecções na corrente
82 sanguínea foram causadas por *Candida* spp; a taxa de candidemia hospitalar
83 aumentou mais de duas vezes entre os anos de 1980 e 1984 (Jarvis et al., 1984).
84 Em meados da década de 80, muitas Instituições, incluindo unidades de oncologia,
85 hospitais universitários e comunitários relataram que os fungos estavam se tornando
86 patógenos comuns em infecções nosocomiais. (Anaissie et al., 1989; Horn et al.,
87 1985).

88 Portanto, nos Estados Unidos, no início dos anos 80, *Candida* spp.
89 apresentava-se como o nono patógeno mais frequente entre as infecções
90 nosocomiais. No período de 1986 a 1990, já se encontrava entre os cinco agentes
91 prevalentes em hemoculturas de pacientes hospitalares. Nos anos 90, segundo
92 dados obtidos por Pfaller et al. (1998a, b, c), *Candida* spp responderam por 8% dos
93 episódios de infecção de corrente sanguínea, sendo considerada a quarta principal
94 causa dessas infecções em hospitais terciários americanos. Na Europa, Voss et al.
95 (1996) em um estudo retrospectivo na Holanda verificaram um aumento de
96 aproximadamente 100% nas candidemias. No Brasil, Colombo et al. (1999; 2007)
97 conduziram estudos epidemiológicos reunindo dados sobre infecções de corrente

98 sanguínea documentados em quatro hospitais da cidade de São Paulo. Durante 12
99 meses, 7038 episódios de bacteremias e fungemias foram avaliados, sendo que
100 *Candida* spp. respondeu por 4.3% do total das infecções de corrente sanguínea.

101 Entre 1980 a 1990, foi descrito nos Estados Unidos um constante
102 aumento na taxa de infecções fúngicas nosocomiais. A proporção de infecções
103 nosocomiais devidas a fungos aumentou de 6.0% em 1980 para 10.4% em 1990, em
104 todos os principais sítios de infecção nosocomial: infecção de sítio cirúrgico,
105 pneumonia, infecção do trato urinário e infecção na corrente sanguínea (Beck-Sague
106 et al.,1993).

107 A sepse é considerada uma causa importante de hospitalização e a
108 principal causa de morte em unidades de terapia intensiva (UTI) (Engel et al., 2007;
109 Alberti et al., 2003). Em 1990, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC)
110 calculou que, nos Estados Unidos, houve uma incidência de 450 mil casos de sepse
111 por ano e mais de 100 mil mortes. Hoje em dia, nos Estados Unidos, cerca de
112 700.000 pacientes por ano desenvolvem sepse, com taxa de mortalidade entre 30 e
113 70%, apesar da terapia de suporte e outras intervenções terapêuticas disponíveis
114 (Riedemann, 2003). A sepse é particularmente comum em idosos e a mortalidade
115 aumenta com a idade. Portanto, com o aumento da média de idade da população a
116 incidência de sepse deve aumentar substancialmente (Angus et al., 2001) e
117 consequentemente os casos de fungemia. A frequência de infecção da corrente
118 sanguínea causada por fungos aumentou 207% nos últimos 10 anos (Martin et al.,
119 2003). Destas infecções, 80% são causadas por espécies de leveduras do gênero
120 *Candida* (Becke-Sague et al.,1993; Jarvis et al. , 1995), sendo considerada a quarta
121 causa de sepse (Edmond et al., 1999), correspondendo a 5% -10% segundo dados
122 do NNISS - *Nosocomial Infection Surveillance System* (Eggimann et al., 2003).

123 Além de ser a quarta causa mais comum de infecção na corrente
124 sanguínea em hospitais terciários, a candidemia tem sido associada à longa
125 permanência hospitalar e alta mortalidade (Barberino et al., 2006; Edmond et
126 al.,1999; Pittet et al.,1997; Wey et al. ,1988).

127 Apesar da incidência relativamente baixa, a letalidade global devido à
128 candidemia é alta, em torno de 40% a 60%, e a atribuída varia entre 20% e 50%,
129 sendo menor em crianças (Colombo et al., 1999; Yamamura et al., 1999; Bukharie,
130 2002; Viudes et al., 2002; Gudlaugsson et al., 2003; Hajjeh et al., 2004). A alta

131 mortalidade (de 40 a 60%) dos pacientes que desenvolvem candidemia durante a
132 internação é decorrente particularmente do diagnóstico tardio e das comorbidades
133 (Colombo et al., 2003).

134 A mortalidade atribuída à infecção por *Candida* é muito difícil de
135 averiguar, porque a infecção tende a ocorrer concomitantemente com várias outras
136 doenças no paciente. Alguns estudos estimam a atribuição da mortalidade em 38%
137 (Wey et al., 1988), porém, as taxas podem variar de 50 a 60% (Karabinis et al.,
138 1988; Wey et al., 1988; Bross et al., 1989; Komshian et al., 1989). Outra evidência
139 da agressividade das infecções por *Candida* é a grande proporção de pacientes
140 diagnosticados com candidemia cuja causa da morte é atribuída, principalmente, à
141 *Candida* spp. (Wey et al., 1988; Fraser et al., 1992; Lecciones et al., 1992).

142 O aumento na frequência de candidemia também tem sido observado
143 particularmente entre pacientes em uso de antimicrobianos, terapia
144 imunossupressora, nutrição parenteral e em pacientes expostos a múltiplos
145 procedimentos invasivos (Nucci et al., 2002; França et al., 2008).

146 Durante os últimos anos, a incidência destas infecções (candidemia) tem
147 aumentado, em parte devido às técnicas precisas utilizadas no diagnóstico e ao
148 aumento do número de pacientes com AIDS, órgãos transplantados (Fromtling et al.,
149 1993), uso de agentes antimicrobianos de amplo espectro, cateteres intravenosos,
150 nutrição parenteral, agentes citotóxicos, corticosteróides potentes e outros fatores
151 (Nagar et al., 1990).

152 As infecções nosocomiais causadas por *Candida* spp. têm predominado
153 em vários tipos de pacientes, como por exemplo os recém-nascidos prematuros,
154 porém dois grandes grupos têm se destacado: um, daqueles pacientes severamente
155 imunodeprimidos, receptores de transplante de órgãos sólidos ou medula óssea, ou
156 portadores de neoplasias, indivíduos considerados persistentemente neutropênicos
157 como consequência de terapia imunossupressora; outro, aqueles pacientes
158 submetidos a cirurgias complexas, como a cardíaca ou a abdominal, debilitados,
159 expostos a vários procedimentos invasivos, cuja resposta imune é decrescida pelo
160 uso sistêmico de corticosteróides (Meunier et al., 1992; Macphail et al., 2002).

161 A frequência de espécies de *Candida albicans* e não-*albicans* é
162 influenciada pela população de pacientes estudada, a terapêutica utilizada e/ou

163 outras medidas (Abi-Said et al., 1997; Pfaller, 1996; Nucci & Colombo, 2007; Pfaller
164 et al., 2008).

165 Habitualmente, as candidemias apresentam-se na forma de infecção
166 hospitalar, aquela infecção relacionada à internação ou a procedimentos
167 hospitalares, após a admissão do paciente e que se manifesta durante a internação
168 ou após a alta (Montelli, 2002). A aquisição de infecção hospitalar depende de uma
169 complexa interação entre hospedeiro suscetível, o agente infeccioso e o meio
170 ambiente (hospital). Os fatores referentes ao patógeno incluem a dose do inóculo
171 suficiente para causar infecção, patogenicidade e virulência. O controle da infecção
172 fúngica hospitalar requer conhecimento do hospital como um complexo ecossistema
173 (Ghannoum & Abu-Eleen, 1990). A habilidade em causar doença está mais
174 relacionada com o *status* imunológico do hospedeiro do que com seus fatores de
175 virulência. Fundamentalmente, os fatores de virulência desse fungo são a sua
176 capacidade de adesão a mucosas, a produção de enzimas (lípsases e proteínases) e
177 a habilidade que *Candida* spp. tem de alterar seu fenótipo, adaptando-se ao
178 microambiente (*switching*). A aderência e a permanência da *Candida* spp. nos
179 tecidos humanos e superfícies sintéticas, associadas à ruptura das barreiras de
180 defesa naturais do hospedeiro, fazem-se necessárias para se iniciar sua
181 patogenicidade (Rinaldi, 1993). As infecções hospitalares constituem graves
182 problemas de Saúde Pública e estão entre as principais causas de morbidade e
183 mortalidade no ser humano, acarretando aumento no tempo de hospitalização e,
184 conseqüentemente, gerando elevados custos adicionais para o tratamento do
185 doente (Barchiesi et al., 2004).

186 Em 1963 eram conhecidas apenas cinco espécies de *Candida* como
187 causadoras de doenças humanas, incluindo *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C.*
188 *tropicalis*, *C. stellatoidea* e *C. guilliermondii*. Atualmente, são conhecidas cerca de 17
189 espécies de *Candida* implicadas em micoses superficiais ou invasivas de seres
190 humanos (Dignani et al., 2003). Dentre as mais de 200 espécies de *Candida*, menos
191 de 10% delas são consideradas como patógenos para humanos. As principais
192 espécies de interesse clínico são: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C.*
193 *glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* e *C. lusitaniae*. Entretanto, número progressivo
194 de casos relacionados a espécies emergentes de *Candida* tem sido descrito,

195 envolvendo isolamentos de *C. dubliniensis*, *C. kefyr*, *C. rugosa*, *C. famata*, *C. utilis*,
196 *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. inconspicua*, entre outras (Coleman et al., 1998).

197 Embora a *Candida albicans* seja a principal espécie isolada de pacientes
198 com fungemia (Pfaller et al., 1998a,b,c; Sandven et al., 1998; Krcmery et al., 2000),
199 têm aumentado os relatos de infecções causadas por espécies não *albicans* (Lacaz
200 et al., 2002; Colombo et al. 2007). Em relação à *Candida albicans*, esta espécie
201 apresenta forte aderência à mucosa e forte atividade secretória de lipases e
202 proteínases. É considerada a espécie mais virulenta (Rinaldi, 1993). Em
203 consequência dessa virulência, este fungo é o mais frequentemente envolvido em
204 infecções fúngicas superficiais e profundas e é responsável por cerca de metade dos
205 episódios de candidemia (Marchetti et al., 2004; Roilides et al., 2004; Cliff et al.,
206 2005; Martin et al., 2005). Infelizmente, além da alta frequência, a taxa de
207 mortalidade associada a essa espécie é elevada (Yamamura et al., 1999; Alonso-
208 Valle et al., 2003; Ben-Abraham et al., 2004; Wisplinghoff et al., 2004). A *Candida*
209 *glabrata* representa de 8% a 24% dos episódios de candidemia (Taylor et al., 1994;
210 Blot et al., 2002; Alonso-Valle et al., 2003; Colombo et al., 2003). *Candida*
211 *parapsilosis* é a espécie não-*albicans* mais frequente em crianças, principalmente
212 em recém-nascidos (RNs) (Diekema et al., 2002; Almirante et al., 2005; Chem et al.,
213 2005). Também vale ressaltar que *C. parapsilosis* está relacionada com uso de
214 cateter venoso central (CVC) e de nutrição parenteral total (NPT). A *C. parapsilosis*
215 apresenta a mais baixa taxa de mortalidade entre as espécies (Bukharie, 2002;
216 Alonso-Valle et al., 2003; Hajjeh et al., 2004; Almirante et al., 2005). A *Candida*
217 *guilliermondii* raramente causa infecção em humanos e não aparenta ter fatores de
218 risco específicos para determinar candidemia (Krcmery & Barnes, 2002). A
219 mortalidade atribuída é de 50% (Cheng et al., 2005).

220 Entre as espécies não-*albicans*, *C. glabrata* ocasiona maior mortalidade
221 que as outras, podendo chegar até 78%. Já as menores taxas de mortalidade são
222 encontradas entre os pacientes com candidemia por *C. parapsilosis* (4% a 20%). A
223 mortalidade nos casos de candidemia por *C. albicans* varia de 25% a 45% (Viudes et
224 al., 2002; Alonso-Valle et al., 2003; Wisplinghoff et al., 2004; Aquino et al., 2005).

225 A *Candida tropicalis*, assim como a *C. albicans*, apresenta boa aderência
226 à mucosa e tem alta atividade secretória de lipases e proteínases (Rinaldi, 1993). É
227 uma das espécies de *Candida* não-*albicans* (CNA) mais prevalentes ao redor do

228 mundo. Ocorre mais em pacientes adultos, neutropênicos e/ou com câncer (Kao et
229 al., 1999; Almirante et al., 2005). Internação em unidade de terapia intensiva (UTI),
230 cateter venoso central, antibioticoterapia prévia estão entre os fatores de risco para
231 este fungo (Yamamura et al., 1999). Apresenta taxa de mortalidade de 33% a 50%
232 (Kao et al., 1999; Krcmery & Barnes, 2002; Lupetti et al., 2002; Pfaller et al., 2002;
233 Chang et al., 2003; Ben-Abraham et al., 2004; Almirante et al., 2005). A *Candida*
234 *krusei* é pouco frequente e ocorre geralmente em pacientes com neutropenia, com
235 câncer e/ou infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Kao et al.,
236 1999; Almirante et al., 2005). Por ser intrinsecamente resistente ao fluconazol, a
237 profilaxia com este antifúngico tem sido apontada como fator de risco para
238 candidemia por essa espécie (Krcmery & Barnes, 2002). A mortalidade geral e
239 atribuída é alta, podendo chegar a 80% e 40%, respectivamente (Viudes et al.,
240 2002).

241 Acredita-se que a maioria dos casos de candidemia seja adquirida por via
242 endógena, pela translocação do patógeno através do trato gastrointestinal, local
243 onde há rica colonização por *Candida* spp. em até 70% da população normal. A
244 maior parte das candidemias é precedida pelo evento colonização pela mesma
245 espécie de levedura, que é considerado um fator de risco independente para o seu
246 desenvolvimento. Métodos de genotipagem mostram a similaridade entre cepas
247 colonizantes e infectantes, comprovando a provável origem endógena da maioria
248 das infecções por tais patógenos (Cole, 1996; Nucci, 2001)

249 Infecções hematogênicas por *Candida* spp. também podem ser adquiridas
250 por via exógena, através do contato das mãos de profissionais de saúde, com
251 pacientes portadores de cateteres vasculares em posição central, implante de
252 próteses contaminadas, bem como pela administração parenteral de soluções
253 contaminadas (Wenzel, 1995; Pfaller, 1996). Acredita-se que a maior parte das
254 candidemias é sempre precedida pelo evento colonização pela mesma espécie de
255 levedura, o que é considerado um importante fator de risco para o desenvolvimento
256 destas infecções (Cole et al., 1996; Nucci et al., 2001). A frequência de infecções
257 hematogênicas por *Candida* tem aumentado consideravelmente, especialmente em
258 unidades de terapia intensiva e ou assistência a pacientes críticos (Ostrosky -
259 Zeichner et al., 2006; Nucci M, 2002).

260 Além disso, a capacidade de *Candida* spp. em sobreviver em meio
261 inanimado torna maior a possibilidade de infecção por via exógena de pacientes
262 debilitados (Pfaller, 1995).

263 Deste modo, a fonte da infecção sistêmica por *Candida* spp. tem sido
264 motivo de considerável debate: enquanto muitos dados favorecem que a aquisição
265 do fungo possa ser exógena, a partir da pele (Bjornson et al., 1982; Benoit et al.,
266 1998), outros sugerem que o trato gastrointestinal seja a principal fonte da infecção
267 (Cole et al., 1996). Argumentos favorecendo a aquisição exógena incluem a
268 frequente associação de candidemia com o uso de cateteres intravenosos,
269 particularmente com cateteres de intensa manipulação ou em pacientes sob
270 tratamento com nutrição parenteral, e a associação entre o uso de cateteres
271 intravenosos e infecções por *Candida parapsilosis* (Levy et al., 1998; Weems et al.,
272 1992). Estima-se que 25-80% das candidemias sejam relacionadas a cateteres
273 venosos centrais (Eggimann et al., 2003). Em revisão da literatura (Nucci et al.,
274 2001), os autores concluíram que, apesar da carência de estudos para definir a
275 questão, os dados disponíveis (estudos experimentais, clínicos e de base molecular)
276 sugerem que o trato gastrointestinal seja a principal origem da infecção disseminada.
277 É possível que a perda da integridade do trato gastrointestinal, devido a cirurgias,
278 doenças ou quimioterapia citotóxica, crie uma via de acesso por onde o fungo possa
279 atingir a corrente sanguínea (Cole et al., 1996). Disseminação sistêmica de *Candida*
280 a partir de infecção do trato urinário baixo é evento raro, ocorrendo frequentemente
281 em pacientes com obstruções na via urinária. (Lundstrom T, 2001; Ang BS, 1993)
282 Assim, é possível que ambas as vias contribuam para a gênese da candidemia;
283 casos individuais podem estar relacionados a uma ou outra fonte.

284 No Brasil, as principais espécies causadoras de candidemia são *Candida*
285 *albicans*, *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis* (Colombo et al., 2000; 2006). A
286 incidência de candidemia foi analisada prospectivamente em 11 centros hospitalares
287 públicos das regiões Sul, Sudeste e do Distrito Federal (Colombo et al., 2006).
288 Observou-se uma taxa de 2,4 casos por 1.000 admissões hospitalares, enquanto
289 estudos em hospitais terciários dos EUA e da Europa observaram taxas muito mais
290 baixas, em geral menores que um episódio de candidemia por 1.000 admissões
291 hospitalares (Colombo et al., 2006; Wisplinghoff et al., 2004). Diferente dos Estados
292 Unidos, onde a emergência de espécies não-*albicans* parece associada à pressão

293 seletiva do uso de fluconazol, no Brasil as espécies não-*albicans* mais prevalentes
294 são sensíveis a este fármaco (Rex et al., 2001).

295 Sepse fúngica neonatal, também denominada de candidemia neonatal, é
296 uma condição muito grave, relacionada à elevada morbidade e mortalidade,
297 especialmente nos recém-nascidos (RN) de muito baixo peso (RN-MBP).
298 Candidemia é a terceira causa mais comum de sepse tardia no neonato de muito
299 baixo peso (peso de nascimento < 1500g), acometendo cerca de 10% desta
300 população e de até 15% nos extremo baixo peso de nascimento (EBPN) <1000g,
301 sendo elevada a letalidade associada a estas infecções: 44% (Kossoff, 1998). A
302 sepse fúngica vem se tornando frequente no período neonatal, principalmente entre
303 os recém-nascidos (RN) de muito baixo peso ao nascer. A incidência é inversamente
304 proporcional à idade gestacional e ao peso de nascimento, variando entre 10% e
305 28% nos menores de 1.000 g (Baley et al., 2003).

306 Estudo recente relata a alta incidência de morte e déficit neurológico no
307 seguimento destes RN que apresentaram candidemia no período neonatal
308 (Benjamin, 2006). Os avanços na terapia intensiva neonatal levaram a maior
309 sobrevivência dos RN com baixo peso de nascimento < 1500g ou gravemente doentes,
310 os quais são submetidos a procedimentos invasivos e consequente elevação do
311 risco de infecção nosocomial, incluindo as candidemias. A prevenção das infecções
312 hospitalares nesta situação é um desafio bastante difícil, visto que a imunidade
313 desta população é imatura e a barreira cutânea também é ineficaz e despreparada.
314 Além disso, o diagnóstico de candidíase invasiva nesta faixa etária é extremamente
315 difícil, necessitando ser realizado e suspeitado de forma precoce, na tentativa de
316 melhorar o prognóstico do paciente (Richtmann, 2005).

317 Os principais agentes relacionados com o choque séptico em neonatos e
318 adultos são: 45% bactérias Gram negativas, geralmente enterobactérias
319 (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp. etc...),
320 *Pseudomonas aeruginosa* e *Bacteroides fragilis*; 45% bactérias Gram positivas
321 (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus* spp.,
322 *Streptococcus pyogenes* e *Streptococcus agalactiae* em neonatos); 10% por
323 leveduras do gênero *Candida* (Engel C, 2007; Alberti C, 2003).

324 Kossoff et al. (1998), em estudo retrospectivo realizado em Norfolk – EUA,
325 analisaram 15 anos de candidemia em unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN),

326 encontrando um aumento de incidência de candidemia de 2,5 casos/1000 de
327 admissões no período de 1981 a 1985 para 4,6/1000 de 1986 a 1990 e 28,5/1000 de
328 1991 a 1995 ($p=0,001$). Em relação à espécie de *Candida*, neste mesmo estudo a
329 *Candida albicans* predominou no primeiro período, ou seja, de 81 a 90 e a *Candida*
330 *parapsilosis* predominou no período seguinte (91 a 95), sendo responsável por 60%
331 dos casos. Em relação à mortalidade, a *Candida albicans* relacionou-se a maior risco
332 de morte quando comparada a *Candida parapsilosis*, 26% e 4% respectivamente
333 ($p=0,002$; RR = 7; 95% de intervalo de confiança, 1,7 a 30).

334 Todo esforço para prevenir infecção fúngica nos neonatos, especialmente
335 nos extremos de baixo peso, é muito bem vindo. Tem-se relatado de forma
336 crescente na literatura o uso benéfico da profilaxia com fluconazol para a prevenção
337 da colonização e infecção por *Candida* spp. nos RN de muito baixo peso. Kaufman
338 et al. (2001; 2005) demonstraram que o uso profilático do fluconazol foi bem tolerado
339 e não houve emergência de resistência no período, porém o estudo mais recente
340 não tinha o poder para demonstrar equivalência.

341 A mortalidade total para candidemia neonatal varia entre 15 e 59% e a
342 *Candida* spp. é considerada a terceira causa mais comum de sepse tardia em
343 Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (Rodriguez et al., 2006). Muitas infecções
344 fúngicas no período neonatal são causadas por *Candida albicans* e *Candida*
345 *parapsilosis*. Nos últimos anos, entretanto, o número de infecções por outras
346 espécies, incluindo *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida kruzei*, *Candida*
347 *lusitaniae* e *Candida guilliermondii* aumentaram (Moreira, 2005).

348 O *National Epidemiology of Mycosis Study Group*, estudando 6 unidades
349 neonatais nos Estados Unidos, relata que, em um período de 2 anos, 1,2% dos RN
350 apresentou candidemia, sendo que 82% eram RN de muito baixo peso ao nascer
351 (Saiman, 2000).

352 No Brasil, infecções por *Candida parapsilosis* foram descritas tanto em
353 RN de muito baixo peso ao nascer como em adultos (Silva et al., 2001). Infecções
354 causadas por *Candida parapsilosis* eram relatadas em neonatos de muito baixo
355 peso e em adultos (Moreira, 2005). Em São Paulo, autores relatam *Candida*
356 *parapsilosis* como a espécie mais frequentemente isolada em hemoculturas e
357 cateteres intravasculares de crianças com candidemia (Matsumoto et al., 2002). No
358 Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC/FMB), de um total

359 de 6417 amostras de hemoculturas positivas avaliadas, no período de janeiro de
360 1991 a dezembro de 1994, foram isoladas 222 (3,5%) amostras positivas para
361 *Candida* spp., as quais foram oriundas principalmente das unidades de pediatria e
362 berçário (Sugizaki et al., 1998).

363

364

365 2.1 FATORES DE RISCO

366

367 Numerosos estudos têm identificado fatores de risco para o
368 desenvolvimento de infecções sistêmicas por *Candida* spp. A maioria destes fatores
369 foi identificada em pacientes imunocompetentes criticamente enfermos (Eggimann et
370 al., 2003), muitos deles são fatores comuns a pacientes hospitalizados, sendo assim
371 difícil determinar quais os indivíduos se encontram em maior risco para o
372 desenvolvimento da infecção. Os pacientes mais comumente afetados são aqueles
373 com doenças neoplásicas malignas, pacientes com cursos pós-operatórios
374 complicados e pacientes queimados; entre os pacientes com câncer, a associação
375 mais comum tem sido com leucemia aguda (Bodey et al., 1984; Viscoli et al., 1999).
376 Estudos indicam que 10 - 40% dos pacientes que morrem com leucemia aguda têm
377 evidência de doença fúngica disseminada à autopsia e que os fungos são a causa
378 de morte em cerca de um quinto destes pacientes (Bodey et al., 1984; Myerowitz et
379 al., 1977; DeGregorio et al., 1982).

380 Em estudo clássico de fatores de risco para candidemia nosocomial,
381 publicado em 1989 (Wey et al., 1989), foram identificados 28 potenciais fatores de
382 risco. Alguns destes fatores de risco para desenvolvimento de infecção fúngica são
383 comuns a infecções hospitalares por outros agentes, como bacilos gram-negativos
384 multi-resistentes, *Staphylococcus aureus* meticilino-resistentes, enterococos
385 resistentes a glicopeptídeos e *Clostridium difficile* (Safdar et al., 2002).

386

387

388

389

390 2.2 COLONIZAÇÃO

391

392 Prévia colonização por *Candida* spp. é um dos principais fatores de risco
393 para candidemia, na maioria das séries que estudaram esta variável (Horn et al.,
394 1985; Wey et al., 1989; Bross et al., 1989; Saiman et al., 2001). Vários elementos
395 suportam a colonização como importante fator para subsequente infecção: o
396 crescimento acentuado de *Candida* spp. em espécimes obtidos da cavidade
397 peritoneal pode predizer infecção subsequente (Calandra et al., 1989; Sandven et
398 al., 2002); grande quantidade de *Candida* spp. nas fezes em pacientes com câncer e
399 em neonatos de baixo peso foi também identificado como fator de risco significativo
400 para candidemia (Eggimann et al., 2003; Richet et al., 1991), assim como
401 colonização de múltiplos sítios corporais é fator de risco independente para infecção
402 invasiva (Eggimann et al., 2003; Wey et al., 1989; Karabinis et al., 1988; Richet et al.,
403 1991). Embora apenas 5-15% dos pacientes hospitalizados estejam colonizados por
404 *Candida* à admissão (Eggimann et al., 2003), a proporção de indivíduos colonizados
405 pode chegar a mais de 80% durante permanência prolongada em unidade de terapia
406 intensiva (Nunes et al., 2000).

407

408

409 2.3 USO DE ANTIMICROBIANOS

410

411 Exposição prévia ou concomitante a antimicrobianos é um dos principais
412 fatores de risco para candidemia (Wey et al., 1989; Bross et al., 1989; Karabinis et
413 al., 1988; Richet et al., 1991; Vazquez et al., 1993; Tumbarello et al., 1999). Embora
414 potencialmente associado, com qualquer agente, a pressão de seleção parece ser
415 mais pronunciada com o uso de cefalosporinas e com o uso de drogas com atividade
416 contra anaeróbios. Quanto maior o espectro e duração da terapia antimicrobiana,
417 maior parece ser o risco (Eggimann et al., 2003; Pittet et al., 1994).

418

419

420

421 2.4 NEUTROPENIA

422

423 Como a adequada função dos neutrófilos é um componente essencial da
424 defesa do hospedeiro contra fungos, a quimioterapia e a neutropenia são fatores de
425 risco constantemente identificados. O risco de infecção fúngica parece ser maior
426 com neutropenia prolongada ou muito acentuada (Abi-Said et al., 1997; Bross et al.,
427 1989; Richet et al., 1991; Nucci et al., 2002).

428

429

430 2.5 CATETER VENOSO CENTRAL

431

432 O cateter venoso central aparenta ser o fator de risco mais comum para o
433 desenvolvimento de candidemia em pacientes não-neutropênicos ou que não
434 apresentam imunodeficiência (Rex et al., 1996).

435 Há forte associação entre candidemia e uso de cateteres venosos
436 centrais, especialmente nas infecções por *Candida parapsilosis* (Bjornson et al.,
437 1982; Benoit et al., 1998; Levy et al., 1998; Weems et al., 1992; Wey et al., 1989;
438 Bross et al., 1989; Karabinis et al., 1988; Tumbarello et al., 1999).

439 Aproximadamente dois terços das fungemias primárias estão associadas
440 ao uso dos cateteres venosos centrais e aparecem na mesma proporção em
441 pacientes de UTI. Pacientes que utilizam esses cateteres têm três vezes mais
442 chance de ter fungo isolado em hemocultura que pacientes que não estão em uso
443 desse procedimento. Espécies de *Candida* representam mais de 70% dos fungos
444 isolados em infecções fúngicas associadas a cateteres intravasculares (Matsumoto
445 et al., 2002).

446

447

448

449

450

451 2.6 CORTICOTERAPIA

452

453 O uso de corticosteróides tem sido associado com o desenvolvimento de
454 candidemia (Abi-Said et al., 1997; Wey et al., 1989; Bross et al., 1989; Nucci et al.,
455 2002; Botas et al., 1995). Corticoterapia pode predispor o paciente a candidemia
456 *breakthrough* (“de escape”), possivelmente por supressão da função de neutrófilos e
457 macrófagos ou por aumentar a colonização fúngica no tubo digestivo, como
458 demonstrado em modelos experimentais (Nucci et al., 2002). Ainda, em modelos
459 animais, a administração de corticosteróides pode elevar a frequência de
460 disseminação hematogênica de espécies de *Candida* (Nucci et al., 2002).

461

462

463 2.7 PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS

464

465 Cirurgias, especialmente aquelas envolvendo o trato gastrointestinal,
466 foram associadas em vários estudos a maior risco de candidemia (Eggimann et al.,
467 2003; Abi-Said et al., 1997; Karabinis et al., 1988; Saiman et al., 2000; Petri et al.,
468 1997; Blumberg et al., 2001; Collins et al., 1994; Slavin et al., 2002). Estes estudos
469 sugerem que o rompimento da barreira gastrointestinal pode facilitar a translocação
470 das leveduras de seu ambiente natural (aparelho gastrointestinal) para a via
471 hematogênica.

472

473

474 2.8 OUTROS FATORES DE RISCO

475

476 Safdar et al., em 2004, avaliaram preditores de mortalidade entre
477 pacientes imunocompetentes com candidemia e identificaram que neutropenia,
478 cirrose, diabetes mellitus e antibioticoterapia estavam associadas com maior
479 mortalidade nesse grupo. Já entre os pacientes imunodeprimidos, candidemia

480 persistente por espécies não-*albicans*, insuficiência renal e bacteremia concomitante
481 estavam associadas com maior mortalidade.

482 Os fatores que aumentam a presença intestinal de *Candida*, como o uso
483 de antibióticos e a oclusão intestinal, ou determinam a atrofia ou lesão de mucosa
484 intestinal, como o jejum prolongado, a hipotensão, a quimioterapia e sobretudo a
485 hiperalimentação, potencializam a translocação do tubo gastrointestinal para a
486 corrente sanguínea (Alexander, 1990).

487 Outros fatores de risco para candidemia incluem queimadura extensa
488 (Karabinis et al., 1988), presença de cateter urinário (Wey et al., 1989; Bross et al.,
489 1989), diarreia (Bross et al., 1989), íleo paralítico (Bross et al., 1989), múltiplas
490 transfusões (Wey et al., 1989), sangramento gastrointestinal (Bross et al., 1989), uso
491 de antiácidos ou bloqueadores H₂ (Bross et al., 1989; Saiman et al., 2000),
492 insuficiência renal ou hemodiálise (Wey et al., 1989; Bross et al., 1989; Blumberg et
493 al., 2001; Collins et al., 1994), dieta enteral (Richet et al., 1991; Patel et al., 1996;
494 Rossetti et al., 1995), idade (Eggimann et al., 2003; Karabinis et al., 1988; Goodrich
495 et al., 1991); insuficiência hepática (Patel et al., 1996; Rossetti et al., 1995),
496 transplante (Collins et al., 1994), transferência de casa geriátrica (Bross et al., 1989),
497 ventilação mecânica (Wey et al., 1989; Bross et al., 1989; Karabinis et al., 1988;
498 Richet et al., 1991; Saiman et al., 2000; Tumbarello et al., 1999; Rossetti et al.,
499 1995), duração da internação (especialmente permanência prolongada em unidade
500 de terapia intensiva) (Wey et al., 1989; Bross et al., 1989; Saiman et al., 2000;
501 Ekenna et al., 1993), bacteremia prévia e diabetes melito (Michalopoulos et al.,
502 2003).

503 Existem vários outros estudos que também abordam esses mesmos
504 fatores de risco, já citados, associados à candidemia (Nielsen et al., 1991; Bodey et
505 al., 1992; Meunier et al., 1992; Pfaller, 1992; Bodey, 1993; Edwards et al., 1997;
506 Uzun et al., 1996; Anaissie, 1996; Nucci et al., 1998; Blot et al., 2002; Macphail et al.,
507 2002; Paganini et al., 2002; Viudes et al., 2002; Cheng et al., 2005).

508

509

510

511

512 2.9 FATORES DE RISCO EM RN

513

514 Os RNs têm outros fatores de risco inerentes ao seu grupo, tais como a
515 presença de malformações congênitas, prematuridade, baixa pontuação do score
516 APGAR (Ostroski-Zeichner et al., 2006), hospitalização prolongada, utilização de
517 dispositivos invasivos (Zaidi, et al., 1989; Harris et al., 1997), presença da
518 colonização fúngica ao nascimento (Saiman et al., 2006). procedimentos invasivos
519 como cateter vascular central, ventilação mecânica, procedimentos cirúrgicos e uso
520 de nutrição parenteral total também são relatados a este grupo (Saiman et al., 2006).

521 A identificação de colonização endotraqueal e/ou colonização do trato
522 gastrointestinal pode ser encontrada na primeira semana de vida (Rowen, 1994).
523 Habitualmente, o relato de doença fúngica invasiva é mais comum em RN
524 hospitalizado por mais de quatro semanas (Balley, 1991).

525 Os principais fatores de risco associados à candidíase sistêmica neonatal,
526 relatados por Saiman et al. (2000) e que devem ser considerados na prevenção da
527 doença, são: idade gestacional menor que 32 semanas; colonização fúngica prévia
528 (especialmente de trato gastrointestinal); presença de cateteres vasculares centrais;
529 uso anterior de nutrição parenteral e soluções lipídicas; APGAR < 5 no quinto
530 minuto; tempo de intubação maior que 7 dias; choque ou coagulopatia.

531 Um dos fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento da
532 doença invasiva é a colonização prévia por *Candida*. Cerca de 10% dos RN
533 prematuros tornam-se colonizados na primeira semana de vida e o trato
534 gastrointestinal é um dos primeiros sítios a apresentar colonização. Em estudo
535 prospectivo, realizado por Baley, em 2003, foi encontrada uma incidência de 26,7%
536 de colonização fúngica e de 7,7% de doença fúngica sistêmica, em um total de 146
537 RN estudados. A colonização foi predominantemente do trato gastrointestinal e
538 respiratório na primeira semana de vida. Saiman et al., em 2000, em estudo
539 prospectivo envolvendo 2.157 RN, que foram cultivados semanalmente da admissão
540 até a alta, encontraram o reto como o sítio mais frequente de colonização.

541

542

543 2.10 RESISTÊNCIA AOS ANTIFÚNGICOS

544

545 Paralelamente ao aumento das infecções causadas por leveduras do
546 gênero *Candida*, especialmente em âmbito hospitalar, tem-se observado o
547 surgimento de resistência aos antifúngicos, assim como a seleção de espécies
548 diferentes da *Candida albicans*.

549 A emergência de espécies “não-*albicans*” como agentes importantes de
550 candidemia foi relacionada ao uso profilático ou empírico de drogas antifúngicas
551 (Medrano, 2006).

552 A capacidade de formação do biofilme pode ser considerada um potente
553 fator de virulência, podendo estar presente em todas as espécies de *Candida* (Rex,
554 1996). Como os biofilmes geralmente são mais resistentes aos mecanismos de
555 defesa do hospedeiro e às drogas antimicrobianas do que as células dispersas, eles
556 representam um fator predisponente de infecção para muitos pacientes (Baillie et al.,
557 1998; Donlan et al., 2001).

558 Há alguns anos, considerava-se que os fungos eram regularmente
559 sensíveis às drogas antifúngicas, observando-se que apenas *Candida* spp. poderia
560 adquirir resistência a 5-fluorocitosina (Diasio et al., 1978). Mais tarde verificou-se o
561 surgimento de resistência de *C. albicans* ao cetoconazol, em pacientes com
562 candidíase granulomatosa crônica sob tratamento prolongado com essa droga
563 (Horsburgh & Kirkpatrick, 1983). Até esse momento, o problema não parecia ter
564 maior repercussão, mas uma década mais tarde a situação mudaria drasticamente
565 ao observar-se um aumento na frequência de candidemias devido não apenas à *C.*
566 *albicans* resistentes aos antifúngicos, mas também a outras espécies de *Candida*,
567 geralmente menos suscetíveis. Entre estas últimas, destacavam-se a *C. krusei*, e a
568 *C. glabrata*, cuja suscetibilidade aos azóis é muito variável (Nguyen et al., 1996;
569 Pfaller et al., 2000; Rex et al., 1995). Porém, mais notórias foram as falhas
570 terapêuticas observadas a partir de 1985 em pacientes com AIDS e mucosite por
571 *Candida* spp. sob tratamento com fluconazol, que desenvolveram candidíase
572 orofaríngea crônica refratária à terapia (Revankar et al., 1998; Ng & Denning,
573 1993; Sangeorzan et al., 1994).

574 Na última década, é crescente o número de trabalhos documentando
575 alterações na suscetibilidade das leveduras do gênero *Candida* às drogas
576 antifúngicas. Embora muitos sejam os trabalhos relatando que a maioria dos
577 isolados apresenta-se sensível ao fluconazol, já foi observado o desenvolvimento de
578 resistência em pacientes previamente expostos aos azóis, seja por uso profilático ou
579 indiscriminado da droga em determinadas populações (Nolte et al., 1997; Safdar et
580 al., 2001; Kersun et al., 2008).

581 Fluconazol e Voriconazol são membros da família azóis, sendo o primeiro
582 um composto triazólico e, o segundo, um derivado sintético do primeiro. A ação dos
583 azóis está na inibição da enzima responsável pela síntese de ergosterol na
584 membrana celular do fungo. Pode ser administrado via oral ou intravenoso, sendo
585 absorvido pelo trato gastrointestinal (Moreira, 2005b).

586 Muitos autores descrevem variações de sensibilidade de isolados clínicos
587 de *Candida albicans* e espécies não *albicans*, dependendo de fatores como o uso
588 profilático de antifúngicos, localização geográfica entre outros (Matsumoto, 2001;
589 Ruiz et al., 2005, Nawrot et al., 2005).

590 Na América Latina, esses estudos geralmente são limitados a uma única
591 instituição (Pfaller et al., 1998a,b,c; Rangel-Fraustro et al., 1999; Pfaller et al., 2008).
592 Essa situação é menos agravante no Brasil, onde já foi conduzido um grande estudo
593 sobre candidemias, envolvendo 11 instituições, o qual apresentou consideráveis
594 taxas de morbidade e mortalidade, embora a presença de amostras resistentes aos
595 antifúngicos tenha sido rara (Colombo et al., 2006).

596

597

598 2.11 DIAGNÓSTICO

599

600 Embora o isolamento da *Candida* spp. no sangue de pacientes com sinais
601 e sintomas temporalmente relacionados ao evento estabeleça o diagnóstico de
602 candidemia (Weinstein et al., 1997; Edwards et al., 1997; Ascioğlu et al., 2002), a
603 hemocultura é um marcador de baixa sensibilidade (Ascioğlu et al., 2002), com

604 elevada taxa de resultados falso-negativos (Berenguer et al., 1993), o que muitas
605 vezes torna o diagnóstico difícil.

606 A dificuldade em se estabelecer o diagnóstico de candidíase sistêmica
607 não é fácil, dificultando a decisão em relação ao início do tratamento. O tempo médio
608 entre a obtenção de uma hemocultura positiva e o início do tratamento varia entre
609 $2,1 \pm 1,3$ dias a $5,1 \pm 3$ dias e muitos casos são diagnosticados somente em
610 autópsias. A *Candida* spp. cresce em meios de culturas tradicionais, mas a
611 positividade, mesmo em altos graus de suspeição, continua baixa. Nos prematuros,
612 a sensibilidade das hemoculturas é baixa e um dos fatores que podem influenciar
613 esta baixa sensibilidade é o volume de sangue usado nas hemoculturas. A
614 probabilidade de se detectar o microorganismo com 1 ml de sangue pode ser de
615 65% ou menos. As pequenas concentrações e baixa taxa de replicação podem
616 reduzir as taxas de crescimento em meios de culturas e aumentar o tempo
617 necessário para positividade. Hemoculturas negativas não excluem o diagnóstico e,
618 assim, amostras seriadas devem ser colhidas (Weinstein et al., 1997; Edwards et al.,
619 1997; Ascioğlu et al., 2002).

620 Uzun et al. (2001) avaliaram preditores de mortalidade em pacientes com
621 câncer e com candidemia persistente e encontraram que doença disseminada,
622 internação em UTI e APACHE III estavam associados com pior prognóstico.

623

624

625 2.12 TRATAMENTO

626

627 Atualmente, existem quatro classes de drogas antifúngicas disponíveis
628 para uso no tratamento da candidíase sistêmica: os polienos incluindo anfotericina B
629 (deoxicolato e preparações lipídicas), os azoles (fluconazol, voriconazol, itraconazol
630 etc), as pirimidinas fluorinadas (5-fluocitosina) e as echinocandinas (caspofungin,
631 micafungin, etc) (Matsumoto, 2001; Nawrot et al., 2005; Ruiz et al., 2005;).

632 O fluconazol é um composto sintético triazólico, membro da família dos
633 azoles, que exercem seu efeito nos fungos pela inibição da enzima responsável pela
634 síntese do ergosterol da membrana celular. O fluconazol está disponível para uso

635 oral ou endovenoso, sendo muito bem absorvido pelo trato gastrointestinal.
636 Mudanças no pH gástrico ou presença de alimentos não alteram a absorção da
637 droga. O fluconazol se liga pouco às proteínas plasmáticas (12%), distribuindo-se
638 rapidamente nos tecidos, incluindo o sistema nervoso central. A eliminação é
639 predominantemente renal. A hepatotoxicidade é o efeito colateral mais relatado,
640 ocorrendo em pequena percentagem de pacientes e se resolvendo com a
641 interrupção da terapia. O fluconazol não possui ação fungicida para as leveduras
642 (Moreira, 2005b).

643 Pacientes que foram tratados logo após o episódio de candidemia tiveram
644 melhor prognóstico em relação aos pacientes tardiamente tratados ou que não
645 receberam tratamento. A mortalidade nesses casos foi de 27% a 45% e 80% a 89%
646 respectivamente (Bukharie, 2002; Viudes et al., 2002; Ben-Abraham et al., 2004;
647 Asmundsdottir, Erlendsdottir et al. , 2005; Chen et al., 2005).

648

649

650 2.13 TESTES DE SUSCETIBILIDADE

651

652 Os testes existentes para avaliação *in vitro* da atividade antifúngica têm
653 como princípio a exposição de um inóculo definido, do microorganismo em estudo, a
654 pré-determinadas concentrações da droga a ser testada, em condições que
655 suportem o crescimento do microorganismo e que pouco ou nada interfiram com a
656 ação da droga.

657 O resultado obtido no teste visa permitir identificar a concentração da
658 droga testada que inibe o crescimento do fungo patogênico (Rex et al., 1993). Os
659 métodos de diluição em caldo, em ágar e difusão em ágar são alguns exemplos
660 conhecidos. O método de diluição em caldo consiste na diluição da droga em meio
661 de cultivo líquido onde será inoculado o microrganismo. Esse método pode ser
662 realizado em tubos (macrodiluição) ou em microplacas de titulação (microdiluição).

663 A diluição em placas é menos laboriosa do que a em tubos e ainda
664 permite a automatização do método. O método permite a definição da concentração

665 inibitória mínima (CIM), a menor concentração de um determinado antifúngico que
666 inibe o crescimento do microorganismo em estudo (Sheehan et al., 1993).

667 O método de diluição em ágar consiste na diluição da droga em meio de
668 cultivo solidificado. Este é realizado em placas que contêm, cada uma, diferentes
669 concentrações da droga, onde inocula-se o microorganismo. Este método fornece
670 resultado quantitativo da atividade da droga. A principal desvantagem do método é o
671 trabalho e o tempo necessário para preparar as placas (Alves & Cury, 1992).

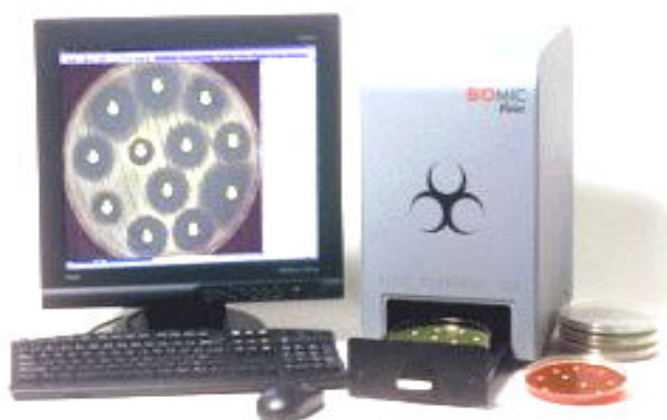
672 O método de difusão em ágar consiste em colocar-se um disco que
673 contém concentração única da droga a ser testada em meio de cultivo ágar, que
674 contém o inóculo do microorganismo. O halo que é formado por inibição do
675 crescimento ao redor do disco fornece resultado apenas qualitativo quanto à droga.
676 Adicionalmente, há resultados onde algumas drogas apresentam baixa difusibilidade
677 no ágar e a dificuldade de leitura dos testes realizados com azóis leva a baixa
678 reprodutibilidade dos resultados (Saubolle & Hoepflich, 1978; Odds, 1991; Pfaller,
679 1992).

680 Outros sistemas de análise comerciais têm sido difundidos para avaliação
681 *in vitro* de drogas antifúngicas, como é o caso do Etest® (AB Biodisk, Solna,
682 Suécia). O Etest® consiste de uma fita plástica contendo uma droga em diferentes
683 concentrações que, uma vez difundida em meio sólido, mantém por longo período
684 um gradiente fixo de concentração em torno da fita. Este teste tem a vantagem da
685 simplicidade da execução do método e fornece dados quantitativos referentes à
686 concentração inibitória mínima, mas é muito dispendioso (Baker et al., 1991;
687 Sanchez & Jones, 1993).

688 O *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS) dos
689 Estados Unidos, denominado, a partir de 2005, *Clinical and Laboratory Standards*
690 *Institute* (CLSI), publicou um método de referência (M27-A2, 2002, Villanova PA)
691 para determinar a suscetibilidade *in vitro* das leveduras, um método quantitativo, que
692 contém técnicas de diluição em meio líquido, como a macrodiluição em tubos de
693 ensaio e a microdiluição em placas de microtitulação para determinar a
694 concentração inibitória mínima (CIM). O método foi desenvolvido para avaliar
695 leveduras frente à anfotericina B, 5-fluorocitosina e azólicos, incluindo ketoconazol,
696 fluconazol, itraconazol, voriconazol, além de posaconazol e ravuconazol, estes
697 últimos ainda não comercializados no Brasil (CLSI, Documento M 27-A2). O

698 *European Committe on Antibiotic Susceptibly Testing* (EUCAST) propõe
699 modificações no método de referência, encurtando o período de incubação,
700 aumentando a concentração do inóculo e realizando uma leitura mais acurada, por
701 meio de espectrofotometria.

702 Hoje em dia existe outro teste aprovado pelo CLSI, que é o teste de disco
703 difusão, mas somente para a droga fluconazol, padronizado no documento M44 A,
704 que é mais rápido que o teste de diluição em caldo. Porém, há a necessidade de
705 equipamentos sofisticados de leituras dos halos (BIOMIC Vision System, USA),
706 (figura 1) com leitura automatizada, utilizando-se uma câmara digital das drogas
707 antifúngicas (fluconazol e voriconazol) e utilização de um disco de difusão específico
708 para o fluconazol 25 microgramas BD (Becton Dickinson, Sparks, EUA.) e
709 voriconazol 1 micrograma BD (Becton Dickinson, Sparks, EUA).



710
711
712
713
714
715
716
717
718
719 **Figura 1** - BIOMIC Vision System, USA

720
721 Pfaller et al. (2004) demonstraram a acurácia e precisão de testes
722 realizados por discos difusão utilizando fluconazol 25 microgramas e ágar Mueller-
723 Hinton suplementado com 2% de glicose e 0,5 micrograma de azul de metileno/mL e
724 compararam com o método de microdiluição em caldo. Esse teste de disco difusão
725 para o fluconazol também foi usado em um estudo conhecido como ARTEMIS, onde
726 foram envolvidos cerca de 80 laboratórios de 35 diferentes países, com resultados
727 significativos quando comparados com o teste padrão ouro de microdiluição em

728 caldo. Portanto, atualmente ocorre uma dificuldade importante de realização de
729 antifungogramas em laboratórios de rotina, uma vez que os testes aprovados são
730 trabalhosos e demorados ou, como nos testes de disco difusão, exigem um modelo
731 tecnológico inviável para o uso rotineiro.

732

733

734 2.14 RECOMENDAÇÕES ATUAIS

735

736 Atualmente, a recomendação é de que, na presença de infecção fúngica
737 grave, a droga inicial para o tratamento empírico seja a anfotericina, até que os
738 resultados das culturas e testes de sensibilidade estejam disponíveis. Após a
739 identificação do organismo, a escolha entre o fluconazol e a anfotericina B pode ser
740 baseada no perfil de sensibilidade. A identificação das diferentes espécies de
741 *Candida* e a realização de testes de sensibilidade aos antifúngicos são importantes
742 para o sucesso terapêutico. Em geral, *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* e
743 *Candida tropicalis* podem ser tratadas com anfotericina B ou fluconazol. *Candida*
744 *glabrata* e *Candida krusei* tem sensibilidade reduzida ao fluconazol, devendo ser
745 tratadas com anfotericina B. *Candida lusitanae* apresenta resistência à anfotericina
746 B, sendo o fluconazol a droga de escolha. Um grande problema que se apresenta
747 para a escolha do antifúngico é a demora para realização dos testes de identificação
748 e sensibilidade aos antifúngicos, uma vez que o padrão ouro recomendado pelo CLSI
749 é o teste de diluição em caldo, documento M27-A2, o qual é muito trabalhoso e
750 demorado para a rotina laboratorial. Atualmente, já existe um novo documento
751 elaborado pelo CLSI em 2008, chamado de M27-A3.

752 Pappas et al. (2009) atualizaram uma nova diretriz de prática clínica para
753 o tratamento de candidíase, onde colocam o fluconazol, o voriconazol, as
754 equinocandinas e as anfotericinas como alternativas viáveis ao tratamento dos
755 pacientes não neutropênicos. Essa mesma diretriz direciona o tratamento para os
756 pacientes neutropênicos com a anfotericina lipossomal, além das equinocandinas, e
757 o próprio fluconazol dependendo da espécie de *Candida* em questão.

758 Em relação aos aspectos epidemiológicos, a identificação da espécie da
759 levedura é etapa fundamental para a monitorização das taxas de infecção hospitalar,

760 bem como para identificação precoce de surtos de infecções por *Candida* (Ruiz et
761 al., 2005).

762 Outro aspecto relevante a ser considerado, em relação aos episódios de
763 candidemia, é o custo decorrente do atendimento ao paciente. Estudo realizado nos
764 Estados Unidos da América definiu como sendo de US\$ 44.536 o custo relacionado
765 ao atendimento privado de cada episódio de candidemia, sendo que a maior parte
766 dos gastos está relacionada ao tempo de internação necessário para atendimento
767 destes pacientes (Colombo, 2003).

768 Como justificativa do estudo, pode-se dizer, da importância dos
769 laboratórios de rotina microbiológica estabelecerem uma técnica rápida e correta
770 para a realização da identificação das diferentes leveduras e dos testes de
771 sensibilidade aos antifúngicos para as mesmas.

3 OBJETIVOS

1 3 OBJETIVOS

2

3

4 3.1 OBJETIVO GERAL

5

6

- 7 • Avaliar os fatores associados ao desenvolvimento de candidemia e
8 comparar metodologias de identificação e teste de sensibilidade ao fluconazol para
9 *Candida* spp.

10

11

12 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

13

- 14 • Estudar os fatores associados ao desenvolvimento de candidemia;
- 15 • Identificar as espécies de *Candida* isoladas das hemoculturas do
16 HC/FMB;
- 17 • Analisar a mortalidade por candidemia em diferentes espécies de
18 *Candida*;
- 19 • Avaliar diferentes técnicas (manuais e automatizadas) de identificação
20 de *Candida* spp.;
- 21 • Comparar diferentes técnicas de determinação da sensibilidade ao
22 fluconazol (disco difusão com leituras a 24 e 48 horas, e Etest®) com a técnica de
23 microdiluição em placas.

4 MATERIAL E MÉTODOS

1 4 MATERIAL E MÉTODOS

2

3

4 4.1 CASUÍSTICA

5

6 No período de 1998 a 2006 foram liberados 148 resultados de
7 hemoculturas positivos para candidemia, pelo Setor de Microbiologia da Seção
8 Técnica de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de
9 Botucatu – UNESP (HC-FMB).

10 Após obtenção dos registros hospitalares dos pacientes, foram excluídos
11 6 casos por não possuírem suas respectivas cepas armazenadas (pacientes
12 pertencentes aos anos de 1998 e 1999); 18 casos por não apresentarem
13 possibilidade de verificação dos fatores de risco nos respectivos prontuários; 8
14 prontuários que estavam totalmente sem informações ou vazios e outros 18 os quais
15 os prontuários não foram encontrados, finalizando 98 que preencheram todos os
16 critérios de inclusão. Portanto, 50 pacientes foram excluídos do trabalho, destes, 22
17 eram do sexo masculino e 28 do sexo feminino, sendo 18 crianças menores de 10
18 anos e 32 adultos.

19 Assim, foram estudadas 98 amostras de leveduras de diferentes
20 pacientes internados no HC-FMB, do período entre 2000 e 2006. Esses pacientes
21 desenvolveram quadro de candidemia e suas amostras foram isoladas de
22 hemocultura Bactec aeróbico, pediátricos ou Myco/F BD (Becton Dickinson, Sparks,
23 EUA) pelo Setor de Microbiologia, do Laboratório de Análises Clínicas. As amostras
24 utilizadas neste estudo estavam armazenadas em caldo nutritivo com
25 criopreservante a aproximadamente -70° C, na Coleção de Culturas do
26 Departamento de Microbiologia e Imunologia do Instituto de Biociências da UNESP,
27 de Botucatu (IBB).

28

29 4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

30

31

32 4.2.1 Critério de inclusão

33

- 34 • Os prontuários deveriam apresentar letra legível;
- 35 • Todos os dados clínicos avaliados deveriam estar acessíveis no
36 prontuário;
- 37 • Se a cepa correspondente tivesse sido isolada entre os anos de 2000 e
38 2006;
- 39 • Se a amostra correspondente estivesse estocada no IBB.

40

41

42 4.2.2 Critério de exclusão

43

- 44 • As amostras isoladas no período entre 1998 e 1999;
- 45 • Letra ilegível e ausência de algum dado clínico relatado no prontuário;
- 46 • Prontuários inexistentes ou extraviados;
- 47 • Cepas não viáveis ou não encontradas no IBB.

48

49

50 4.3 CÁLCULO AMOSTRAL

51

52 A determinação do tamanho amostral foi calculada pela fórmula de Fisher
53 e Belle, utilizando-se um intervalo de confiança de 95% e uma precisão de 5% para
54 a prevalência esperada de pacientes com fungemia. Tomou-se como base

55 proporção de pacientes com fungemia que foi de 10,4% em estudo de Beck-Sague
56 et al. (1993).

57 Fórmula de Fisher e Belle:

$$N = \frac{Z \alpha^2/2 \cdot p \cdot q}{d^2}$$

58 Onde:

59 N= Tamanho amostral

60 $Z \alpha^2/2$ = valor relativo à tabela de distribuição normal para intervalo de
61 confiança de 95% = 1,96

62 p= Proporção de pacientes com fungemia – 10,42%

63 q= Proporção de pacientes sem fungemia – 88,68%

64 d= precisão = 5%

65 Total = 73

66

67 Apesar do cálculo amostral ter sido efetuado, a casuística foi de todas as
68 cepas isoladas e selecionadas entre os anos de 2000 e 2006, que estavam de
69 acordo com critérios de inclusão e exclusão.

70

71

72 4.4 PRONTUÁRIOS PARA AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DE CADA 73 PACIENTE

74

75 Foram analisados os 98 prontuários dos pacientes envolvidos neste
76 estudo. O material foi retirado junto ao SAME (Serviço Arquivo Médico Estatístico)
77 pertencente ao HC-FMB.

78

79

80

81

82

83 4.5 ANÁLISE DOS PRONTUÁRIOS

84

85 Os prontuários foram analisados por uma única pessoa (o autor do
86 trabalho) Nos prontuários foram coletados os seguintes fatores associados ao
87 desenvolvimento de candidemia:

- 88 • Idade;
- 89 • Sexo;
- 90 • Tempo de internação hospitalar;
- 91 • Óbito e suas causas;
- 92 • Utilização de antifúngicos;
- 93 • Uso de antimicrobianos;
- 94 • Presença de infecção nosocomial;
- 95 • Diagnóstico de Diabete Melittus;
- 96 • Doença hepática;
- 97 • Doença intestinal crônica;
- 98 • Presença de neoplasias;
- 99 • Doença renal;
- 100 • Neutropenia definida como contagem absoluta de neutrófilos abaixo de
101 500;
- 102 • Terapia imunossupressora;
- 103 • Realização de cirurgia intestinal;
- 104 • Utilização de cateter venoso central;
- 105 • Nutrição parenteral;
- 106 • Paciente com sorologia positiva para HIV;
- 107 • Uso de corticosteróides;
- 108 • Prematuridade definida como nascidos abaixo de 37 semanas de
109 gestação, segundo OMS (Organização Mundial de Saúde);

- Ventilação mecânica.

111

112

113 4.6 ANÁLISE LABORATORIAL

114

115 Os testes foram realizados por dois pós-graduandos biólogos do IBB,
116 auxiliados por dois docentes do próprio instituto (Departamento de Microbiologia e
117 Imunologia).

118

119

120 4.6.1 Meios de cultura para: isolamento, identificação e teste de sensibilidade

121

122 Os meios de cultura para detecção foram: frascos de hemocultura Bactec
123 aeróbico, pediátricos e Myco/F BD (Becton Dickinson, Sparks, MD-EUA); para
124 isolamento e identificação das leveduras, foram empregados sabouraud dextrose
125 ágar 2%; ágar Columbia suplementado com sangue de carneiro, Chromagar
126 *Candida* (Difco, Sparks, MD-EUA).

127 Os meios de cultura utilizados para a realização do antifungigrama foram:
128 RPMI-1640 com glutamina e vermelho de fenol sem bicarbonato, suplementado com
129 0,2% de glicose e com uma solução tampão 0,165mol/mL de MOPS (ácido
130 propanoico de N morfolino); ágar Mueller-Hinton suplementado com 0,2% de
131 glicose e 0,5% $\mu\text{g} / \text{mL}$ de azul de metileno.

132

133

134 4.6.2 Drogas, discos e demais materiais utilizados para realização do 135 antifungigrama

136

137 Os testes de sensibilidade foram realizados utilizando fluconazol (Pfizer,
138 Tuc, EUA) para determinar a concentração inibitória mínima (CIM); discos de 25 μg

139 de fluconazol (CECOM São Paulo, Brasil) nos testes de difusão em ágar; e Etest®
140 (AB Biodisk, Solna, Suécia) de fluconazol para avaliar a CIM .

141

142

143 **4.6.3 Identificação das amostras**

144

145 A identificação das leveduras foi realizada de acordo com as
146 características morfológicas e bioquímicas. Inicialmente as amostras de levedura
147 foram semeadas em placas contendo o meio de cultura cromogênico, Chromagar
148 *Candida* (Difco, Sparks, MD-EUA), para isolamento e identificação preliminar.
149 Posteriormente, foram realizados os testes de produção de tubo germinativo,
150 produção de filamentação e clamidoconídio, além dos testes bioquímicos de
151 assimilação e fermentação de carboidratos, utilizando os métodos preconizados por
152 Kurtzman & Fell, 1998. No presente estudo, esse tipo de metodologia foi
153 denominado de Referência.

154

155

156

157

158

159

160

161

162

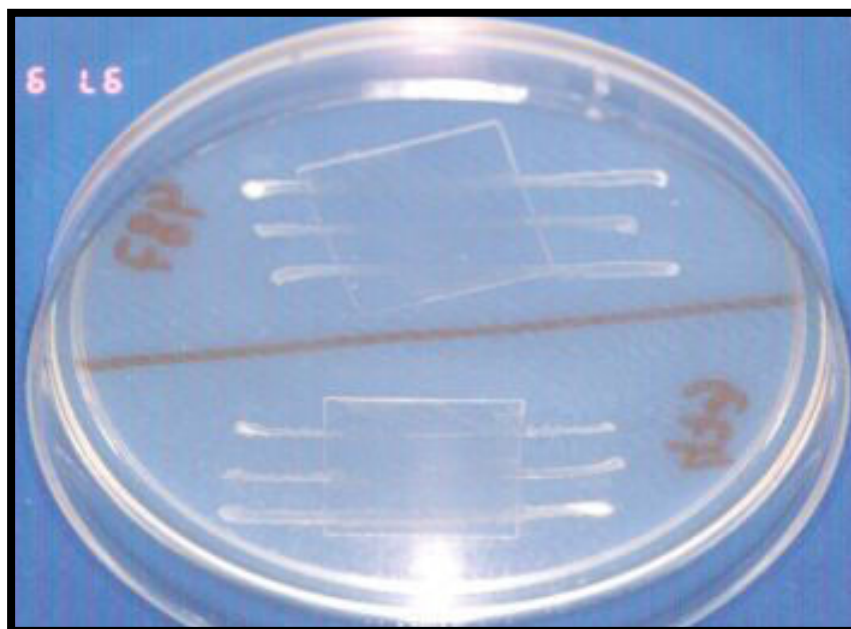
163

164

165

166

167



168

169

170

Figura 2 - Técnica de microcultivo em Agar

171 4.6.3.1 Assimilação de fontes de carbono e hidrogênio

172

173 A capacidade de assimilar diferentes fontes de carbono foi verificada pelo
174 auxanograma. Uma suspensão da cultura de leveduras foi incorporada a uma base
175 sintética isenta de fontes de carbono. Após a solidificação desta mistura, 16
176 carboidratos diferentes foram incorporados e a placa foi incubada a 35°C por 24 e 48
177 horas. A leitura foi realizada através da observação de um crescimento visível
178 (turvação) no local de incorporação de cada carboidrato, indicando uma assimilação
179 positiva.

180

181

182

183

184

185

186

187

188

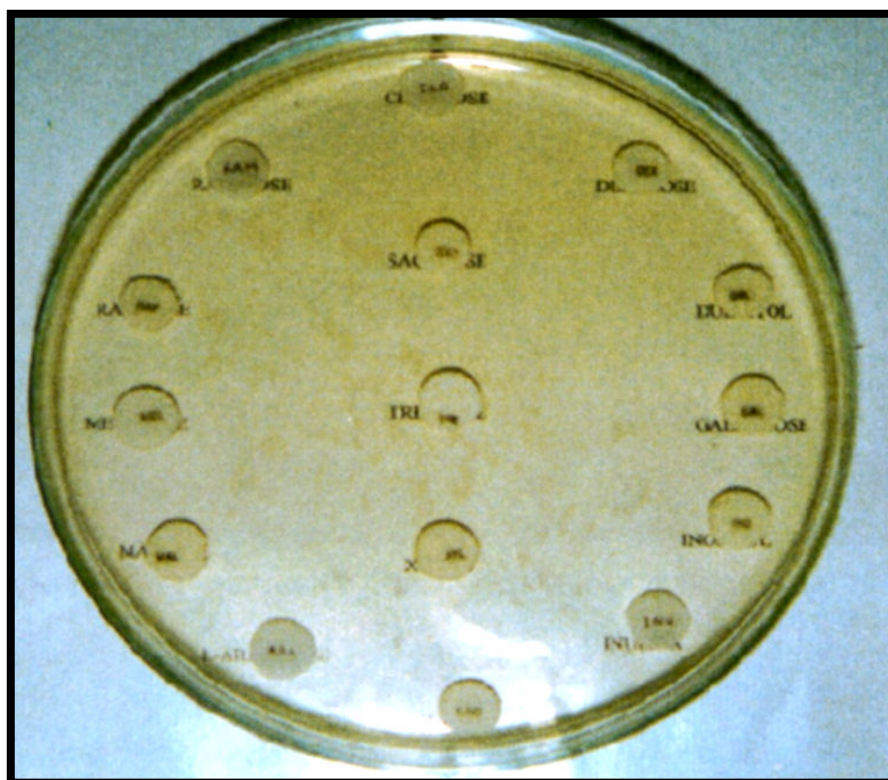
189

190

191

192

193



194

194 **Figura 3** - Assimilação de fontes de carbono e hidrogênio

195

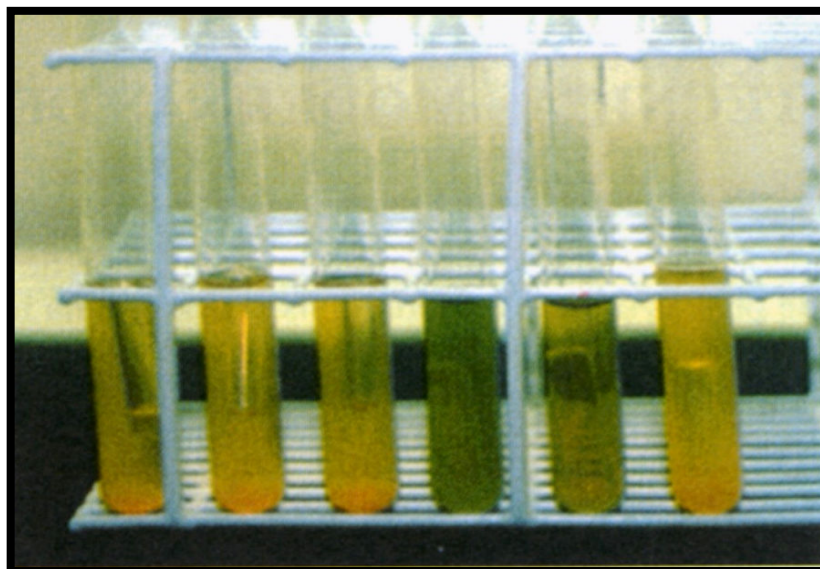
196

197 4.6.3.2 Fermentação de carboidratos (Zimograma)

198

199 É observada a capacidade da levedura de utilizar determinado açúcar
200 como fonte de energia em baixa tensão de O₂ com produção de etanol e gás (CO₂).
201 O meio basal líquido contendo solução de um açúcar + inóculo com 6 açúcares

202 permite uma visualização da formação de CO₂ em tubos de Durham invertidos. As
203 leituras foram efetuadas com 24h, 48h, 72h, 5°, 10°, 14° dias.



216 **Figura 4** - Fermentação de carboidratos

217

218

219 4.6.3.3 *Tubo germinativo*

220

221 Formação de tubo germinativo em blastoconídios expostos a soro
222 humano ou animal – 2 a 3 horas de incubação a 37°C e posterior leitura ao
223 microscópio óptico para verificar a formação ou não do tubo germinativo, presente
224 nas espécies *C. albicans* e *C. strelatoidea*.

225

226

227

228

229

230

231

232

233

234



Figura 5 - Formação do tubo germinativo

236 4.6.3.4 Chromagar

237

238 Foi utilizado o método de identificação pelo Chromagar *Candida* (Difco,
239 Sparks, MD-EUA) onde determinadas espécies de levedura adquirem uma cor
240 específica. A *Candida albicans* adquire coloração verde clara, a *Candida tropicalis* se
241 torna azul e a *Candida krusei* fica com as colônias de coloração rósea. No presente
242 trabalho esse tipo de identificação com Tubo germinativo e Chromagar, foi
243 denominada de Mista.

244

245

246

247

248

249

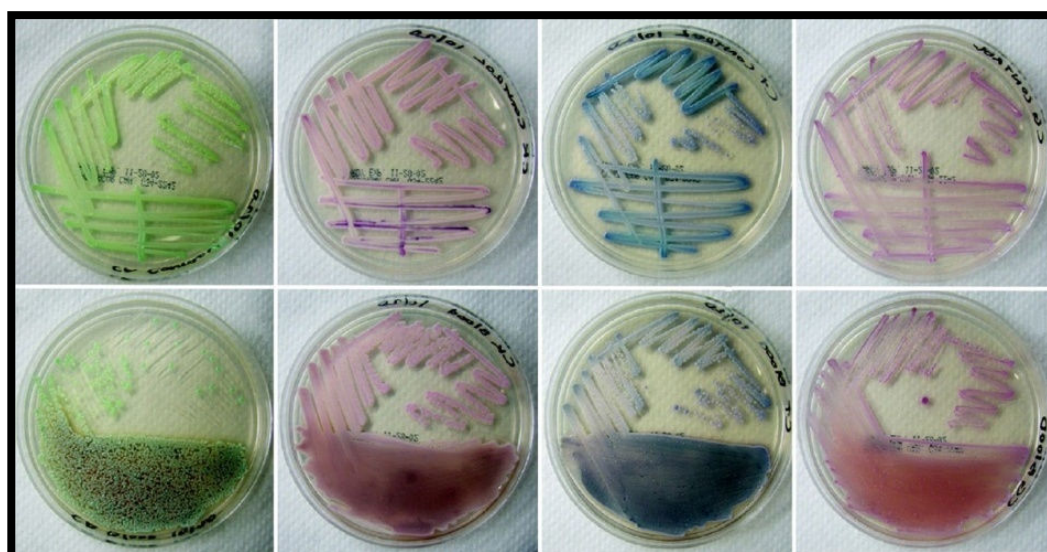
250

251

252

253

254



255

Figura 6 - Teste do Chromagar

256

257

258 4.6.3.5 Método automatizado

259

260 O método automatizado utilizado para identificação das leveduras foi o
261 sistema Vitek I (Durham NC, USA), que compreende uma placa com 40 testes
262 diferentes (açúcares e aminoácidos) e que, após ser incubada a 35°, permite a
263 identificação da espécie da levedura em 24 a 48 horas.

264

265
266
267
268
269
270
271
272



273 **Figura 7 - Método automatizado sistema Vitek I (Durham NC, USA)**

274
275

276 **4.6.4 Sensibilidade ao fluconazol**

277

278 Para detectar a resistência aos antifúngicos, foram avaliados os métodos
279 de difusão em ágar (CLSI – documento M44A e Etest®) e de microdiluição em meio
280 líquido proposto pelo CLSI (documento – M27-AII).

281

282

283 *4.6.4.1 Método de disco difusão em Ágar (CLSI-M 44A)*

284

285 Para o teste de disco difusão, inóculos foram preparados tocando cinco
286 colônias de aproximadamente 1mm de diâmetro de culturas de 24 horas e
287 suspendendo em caldo salino (0,85%) estéril. Após ajustar a densidade celular à
288 escala 0,5 de McFarland, a semeadura em três direções foi realizada na superfície
289 de placas contendo o meio ágar Mueller-Hinton suplementado glicose e azul de
290 metileno, utilizando-se swab estéril. Depois da absorção da umidade do inóculo, o
291 disco impregnado com 25µg de fluconazol da marca CECOM (São Paulo, Brasil) foi
292 colocado sobre a placa. A seguir, as placas foram incubadas à 35°C, por 24 ou 48
293 horas e o diâmetro do halo de inibição foi medido. A interpretação (sensível,

294 intermediário ou resistente) do diâmetro do halo seguiu o documento CLSI M-44 A,
295 porém, sem a utilização do sistema BIOMIC VISION SYSTEM de leitura e
296 interpretação dos halos proposto por esse documento. Os critérios de interpretação
297 foram baseados nos dados da literatura, que são: halo > ou igual a 19 mm foram
298 considerados sensíveis; halos entre 15 e 18 mm moderadamente sensíveis e < ou
299 igual a 14 mm foram considerados resistentes.

300

301

302

303

304

305

306

307

308

309

310

311

312

313

314

315

316



Figura 8 - Método do disco difusão em Ágar (CLSI-M 44A)

317

318

319 4.6.4.2 Método do Etest® (Ab Biodisk, Solna, Suécia)

320

321 O Etest® é um método de difusão em ágar que utiliza uma fita plástica
322 com um gradiente padrão de concentração do antifúngico e que permite determinar
323 a concentração inibitória mínima. Essa concentração padrão estabelecida pelo
324 fabricante é padronizada pelo CLSI.

325

326 As placas contendo o meio de cultura RPMI 1640 suplementado com
0,2% de glicose, conforme recomendado pelo fabricante, foram semeadas com a

327 suspensão de leveduras com turbidez equivalente à escala 0,5 de McFarland. As
328 fitas de fluconazol contendo um gradiente de concentração de 0,016 a 256 µg/mL
329 foram colocadas cuidadosamente no centro da placa, sobre a superfície do ágar. As
330 placas foram incubadas à 35°C durante 24 horas e a leitura da CIM foi realizada
331 considerando o ponto de intersecção da elipse de inibição de crescimento com a tira
332 do Etest®.

333

334

335

336

337

338

339

340

341

342

343

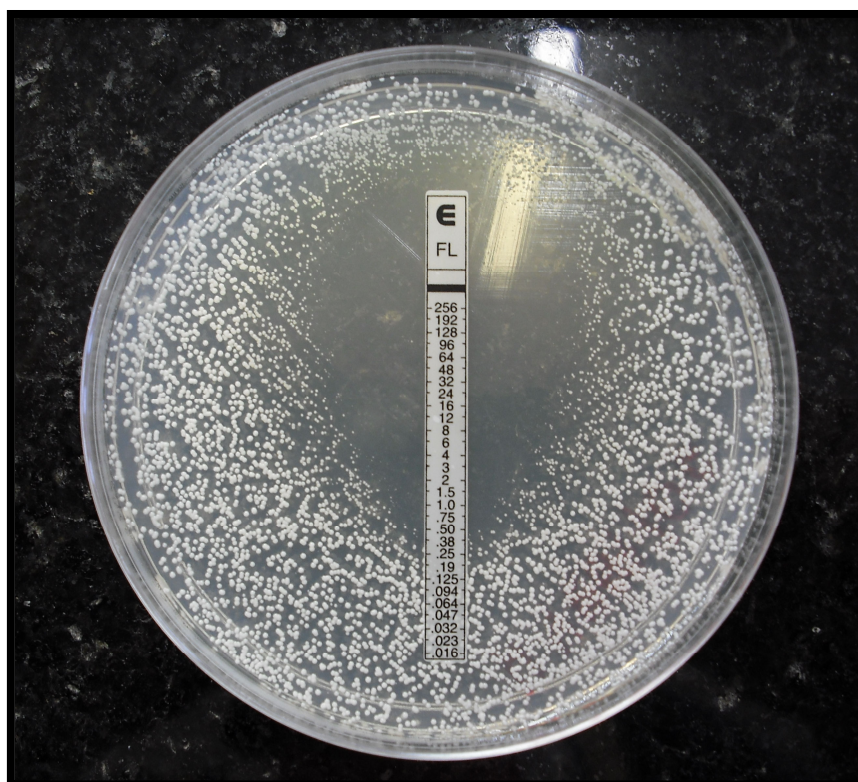
344

345

346

347

348



349

350

Figura 9 - Método do Etest® (Ab Biodisk, olna, Suécia)

351

352

353 4.6.4.3 Método da microdiluição em meio líquido

354

355 Suspensão 0,5 da escala de McFarland foi realizada em caldo salino
356 (0.85%), através do toque de cinco colônias de uma placa com crescimento de 24
357 horas. Essa suspensão foi submetida a duas diluições (1:50 e 1:20) no meio de
358 cultura MOPS. A seguir, 100µL desta suspensão foi inoculada em cada orifício de
359 uma microplaca de titulação contendo também 100 µL de caldo MOPS com

360 concentrações logarítmicas (0,125 a 64 μ g/mL) de fluconazol (previamente preparada
361 e mantida a -70°C). A microplaca inoculada foi incubada a 35°C, por 24 horas (ou 72
362 horas, se necessário). A leitura foi realizada através da inspeção visual, e a
363 concentração do antifúngico no orifício que apresentou inibição de 80% do
364 crescimento (comparado ao controle) foi considerada a CIM (concentração inibitória
365 mínima) e foi publicada como documento M27 A II do CLSI. Recomenda-se que as
366 concentrações testadas devam abranger resultados esperados para as cepas com
367 controle de qualidade entre 0,125 a 64 μ g/mL (fluconazol). Os critérios de
368 interpretação foram baseados nos dados da literatura, que são: MICs < ou igual a 8
369 μ g /mL foram considerados sensíveis; MICs entre 16 e 32 μ g /mL moderadamente
370 sensíveis e > ou igual a 64 μ g /mL foram considerados resistentes.

371

372

373

374

375

376

377

378

379

380

381

382

383

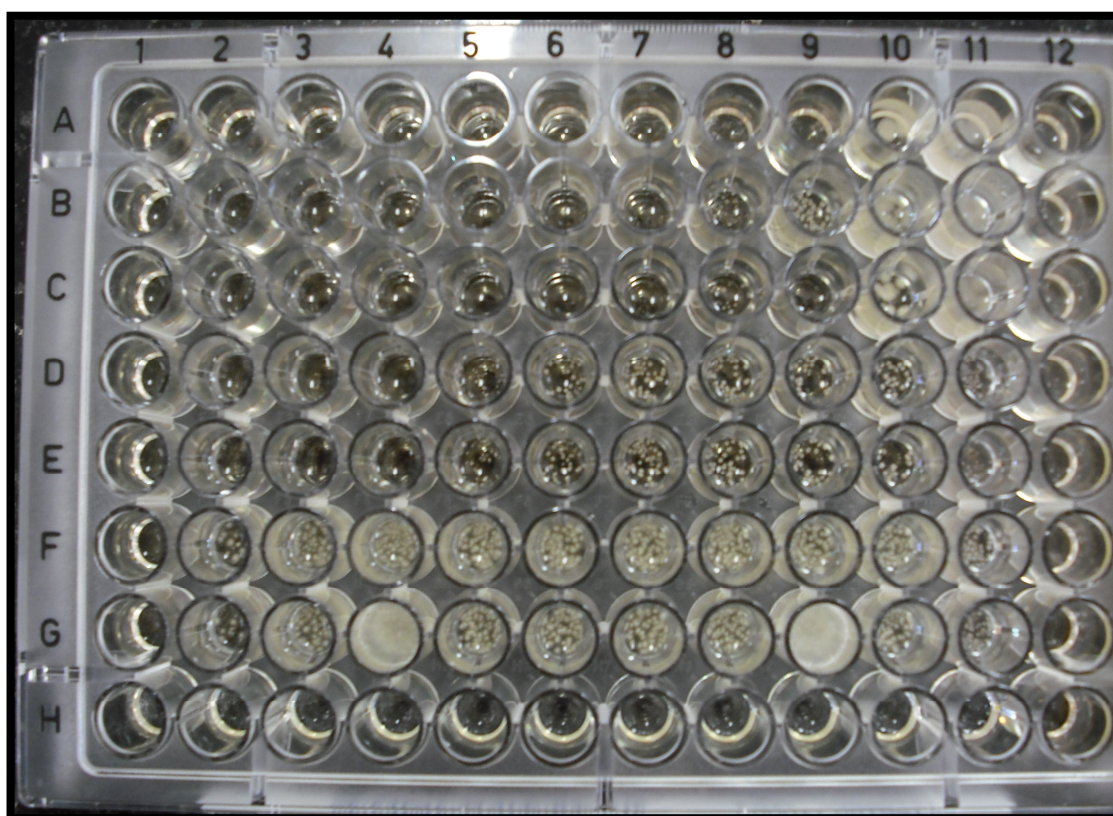
384

385

386

387

388



389

Figura 10 - Método da microdiluição em meio líquido

390

391 4.7 CRITÉRIO DE VALIDAÇÃO DOS TESTES

392

393

394 Foi utilizada como critério único de recomendação dos testes
395 laboratoriais, a taxa de concordância acima de 80% entre os mesmos.

396 Também foram usados os critérios de interpretação do documento M23-
397 A2 do CLSI, que considera como inaceitáveis valores iguais ou acima a 1,5% de
398 very major errors (erros gravíssimos); valores iguais ou acima a 3% para major
399 errors (erros graves) e valores acima de 10% para minor errors (erros leves).

400

401

402 4.8 ARMAZENAMENTO DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

403

404 Os dados obtidos foram descritos em planilhas e tabelas de frequência e
405 de associação (Excel) sendo as variáveis numéricas apresentadas com cálculo de
406 média e desvio-padrão ou mediana e percentis. A média será utilizada para variáveis
407 com distribuição simétrica ou normal e a mediana para variáveis com distribuição
408 assimétrica ou não normal; as variáveis categóricas foram expressadas pelo número
409 e proporção de eventos.

410 As variáveis numéricas foram avaliadas pelo teste t de Student, para
411 distribuição normal, ou pelo teste de Wilcoxon-Mann-Whitney, para distribuição não
412 normal. Para variáveis categóricas foram utilizados o teste do Qui-quadrado ou teste
413 exato de Fisher (quando $n < 10$). A ANOVA (analysis of variance) foi utilizada para
414 comparar três grupos. As diferenças foram consideradas significantes quando $p <$
415 0.05 (Curi, 1997). Foi também utilizado o teste de concordância para análise dos
416 testes laboratoriais.

417

418 4.9 COMITÊ DE ÉTICA

419

420

421 O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Médica da
422 Faculdade de Medicina de Botucatu em 2 de outubro de 2006 (ofício e protocolo
423 número 2266/2006).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 DADOS GERAIS

Do período compreendido entre os anos de 2000 e 2006, 98 pacientes foram avaliados retrospectivamente para levantamento dos principais fatores de risco responsáveis pelo desenvolvimento de candidemia. A média etária encontrada foi de 23,6 anos, enquanto a mediana foi de 2,5 anos. A amplitude etária dos pacientes variou entre 0 e 93 anos. Apresentaram menos de um ano de idade 44,9% dos pacientes, sendo que 36,7% foram considerados prematuros e 18,3% tinham idade acima de 60 anos. Quanto ao gênero, 51% foram do sexo masculino e o tempo médio de internação foi de 36,9 dias, sendo que a amplitude de internação variou entre 6 e 180 dias (tabela 1).

A mortalidade geral do estudo foi de 53,1% e foi observado um maior percentual de óbitos nos pacientes acima de 60 anos (83,4%) (tabela 3). Isso poderia ser explicado pelas comorbidades encontradas nesse tipo de paciente como doença renal, doença intestinal, diabetes mellitus e câncer sólido, que foram as mais prevalentes neste estudo. Além disso, esses pacientes foram submetidos a outros fatores predisponentes para o desenvolvimento de candidemia como procedimento cirúrgico, uso de ventilação mecânica, presença de cateter venoso central e utilização de antimicrobianos. Já em relação às outras faixas etárias, não foram observadas diferenças significativas entre aqueles que foram a óbito e aqueles que não foram.

As infecções por *Candida* são uma das causas principais de mortalidade de natureza infecciosa em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN). Nesse local, a mortalidade total para candidemia varia entre 15 e 59% e a *Candida* spp. é considerada a terceira causa mais comum de sepse tardia UTIN (Rodriguez et al., 2006); no presente estudo, a taxa de mortalidade encontrada foi de 50% nos pacientes de UTIN (tabela 3).

32 **Tabela 1** - Variáveis quantitativas associadas ao desenvolvimento de candidemias

Fator	Média	Desvio-padrão	Moda	Amplitude	Percentil 25	Mediana	Percentil 75
Idade (anos)	23,6	29,1	0,0	0-93	0	2,5	49
Tempo de internação (dias)	36,9	32,7	20,0	6-180	18	30,0	42

33

34

35

36

Tabela 2 - Associação entre óbito e idade

	Óbito		p
	Negativo	Positivo	
Idade média (anos)	16,9	29,5	0,03

37

38

39

40

41

Tabela 3 - Taxa de mortalidade de acordo com a idade

Idade (anos)	N	Óbito n (%)
< 1	44	22 (50%)
1 a 10	11	4 (36,4%)
11-18	3	0
19-59	22	11 (50%)
>60	18	15 (83,4%)

42

43

44 **5.2 ESPÉCIES GERAIS**

45

46 Dos 98 casos de candidemia avaliados, 66,3% foram *Candida* não-
 47 *albicans* e 33,7% *Candida albicans*. Dentre as espécies não *albicans*, a *Candida*
 48 *parapsilosis* foi a que apresentou a maior taxa percentual (37,7%) dos casos. Do
 49 total das identificações, 12,2% foram identificadas como *Candida* spp., em razão da
 50 dificuldade técnica de identificação, mesmo com o emprego de diferentes
 51 metodologias (tabela 4).

Há variações geográficas significativas no padrão etiológico de infecções invasivas por *Candida* spp. documentadas em diferentes países. Enquanto na América do Norte nota-se o predomínio de *C. glabrata* entre as espécies não *albicans*, na América do Sul observa-se predomínio de *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis* (Colombo et al., 2003), o que corrobora com os dados desta pesquisa.

58

Tabela 4 - Identificação por metodologia manual das espécies de *Candida* isoladas de candidemias (Botucatu, 2000-2006)

60

Espécies de <i>Candida</i> identificadas*	N	%
<i>C. albicans</i>	33	33,6
<i>C. não albicans</i>	65	66,4
<i>C. parapsilosis</i>	37	37,7
<i>C. tropicalis</i>	7	7,1
<i>C. glabrata</i>	4	4,1
<i>C. guilliermondii</i>	3	3,1
<i>C. lusitaneae</i>	2	2,1
<i>Candida</i> spp.	12	12,3
Total	98	100

61

Quando se compara a prevalência de *Candida* spp. em diferentes trabalhos de alguns países, observa-se que os resultados deste trabalho se diferenciam frente aos outros, inclusive quando se comparam os próprios trabalhos obtidos no Brasil. Colombo et al., em 2006, observou uma frequência de 41% de *C.albicans*; 20% de *C.parapsilosis*; 21% de *C.tropicalis* e 5% de *C.glabrata*. Na presente pesquisa observa-se uma maior incidência de *C. parapsilosis* (38% dos casos) em relação ao total das outras espécies de *Candida*, o que talvez se justifique pelo alto número de pacientes abaixo de 1 ano de idade (tabela 4) e prematuros estudados, enquanto no estudo de Colombo o número de neonatos era inferior. Pappas et al. (2003) observou uma taxa de 46% de *C.albicans*; 14% de *C.parapsilosis*; 12% de *C.tropicalis* e 20% de *C.glabrata*; diferentemente dos dados aqui apresentados que mostraram uma taxa de *C.glabrata* de 4%, o que é comum em países sul americanos.

74

75 Esse percentual alto de *Candida* não-*albicans* pode ser explicado pelo
76 alto número (n=44) de pacientes abaixo da faixa etária de um ano de idade; nestes
77 pacientes, a frequência de *C. parapsilosis* foi maior que 50% (tabela 4).

78

79 **Tabela 5** - Espécies causando candidemia em menores de 1 ano (n=44)

Espécies de <i>Candida</i> (identificação manual) em menores de 1 ano	n	%
<i>C. parapsilosis</i>	25	56,8
<i>C. albicans</i>	5	11,4
<i>C. tropicalis</i>	2	4,5
<i>C. glabrata</i>	2	4,5
<i>C. lusitaneae</i>	2	4,5
<i>C. guilliermondii</i>	1	2,3
<i>Candida</i> spp.	7	15,9
Total	44	100

80

81 Já vem sendo relatado na literatura, nos últimos anos, aumento do
82 número de infecções invasivas causadas por espécies de *Candida* não-*albicans*
83 (Morgan et al., 2005; Colombo et al., 2006; Wisplinghoff et al., 2004). Sabe-se que
84 na América Latina há predomínio de *Candida tropicalis* e *Candida parapsilosis* entre
85 as espécies não-*albicans* causadoras de candidemia, sendo pouco frequente a
86 ocorrência de fungemias por *Candida glabrata* (Colombo et al., 2000). Já nos EUA e
87 em muitos países da Europa predomina *Candida glabrata* entre as não-*albicans*
88 (Morgan et al., 2005).

89 Esse aumento da incidência de espécies não-*albicans* já vem sendo
90 relatado por vários autores (Fraser et al. 1992, Sanchez et al. 1992, Weems et al.
91 1992), indicando o aumento de casos por *C. parapsilosis*, *C. lusitaniae*, *C. tropicalis* e
92 *C. glabrata*. Segundo Foongladda et al. (2004), o aparecimento de candidíase
93 disseminada por *Candida* não *albicans* parece ser mais comum em crianças que em
94 adultos, podendo chegar a quase 60% dos casos.

95 Os resultados aqui encontrados corroboram com outros estudos, que
96 mostram que a *Candida parapsilosis* é a espécie que possui maior prevalência entre
97 os pacientes prematuros (gráfico 1), sendo considerado agente de infecções

98 exógenas por ser capaz de colonizar a pele, principalmente as mãos de profissionais
99 da saúde, assim como as soluções glicosadas de uso hospitalar e cateter venoso
100 central. Sua detecção é particularmente associada à nutrição parenteral total. A
101 ocorrência de *Candida parapsilosis* é maior em crianças, principalmente em
102 prematuros internados em unidades de terapia intensiva (Wingard et al., 1995 ;
103 Colombo et al., 2003).

104 Horn et al. (2009), em estudo prospectivo, encontraram entre os 4010
105 pacientes estudados uma taxa de 45,6% de *C. albicans* e 54,4% de *Candida* não-
106 *albicans*. A maioria dessas cepas não *albicans* foram *C. glabrata* (26%), *C.*
107 *parapsilosis* (15,7%), *C. tropicalis* (8,1%) e *C. krusei* (2,5%).

108 Quando se observam as taxas encontradas por Pappas (2006) em seu
109 trabalho de candidíase invasiva, percebe-se que as diferenças encontradas em
110 pacientes adultos e crianças foram significantes para algumas espécies de *Candida*.
111 Ocorreu um maior percentual em crianças para a *C. parapsilosis*. Nos adultos foi
112 vista uma variação favorável para as *C. glabrata* e *C. tropicalis*, enquanto não houve
113 grande variação para as *C. albicans* e *C. krusei*.

114 Em outro grande trabalho de prevalência e suscetibilidade às drogas
115 antifúngicas realizado no Brasil por da Matta et al. (2007), foram estudadas 1000
116 amostras de candidemia isoladas em quatro hospitais terciários e foi observada a
117 seguinte distribuição das espécies: *C. albicans* com 40%; *C. tropicalis* com 24,3%; *C.*
118 *parapsilosis* com 23,8%; *C. glabrata* com 4,4%; *C. guilliermondii* com 3% e *C. rugosa*
119 com 2,5%.

120 Quando se observam as diferentes espécies de *Candida* em razão da
121 idade dos pacientes, verifica-se um elevado número de *Candida* não-*albicans* (n =
122 31) nos indivíduos prematuros em relação aos de *C. albicans* (n = 2). No total de 44
123 indivíduos menores que 1 ano que apresentaram candidemia, somente 5 (11,36%)
124 deles apresentaram *C. albicans* como etiologia, sendo as demais espécies de
125 *Candida* não-*albicans*. Destas, a *C. parapsilosis* foi a mais prevalente, atingindo um
126 número de 25 cepas (56,8%). Em relação a todas as outras faixas etárias, espécies
127 de *Candida* não-*albicans* tiveram uma pequena superioridade, excetuando-se
128 naqueles indivíduos acima de 60 anos, onde *C. albicans* foi a mais frequente (gráfico
129 1 e 2).

130

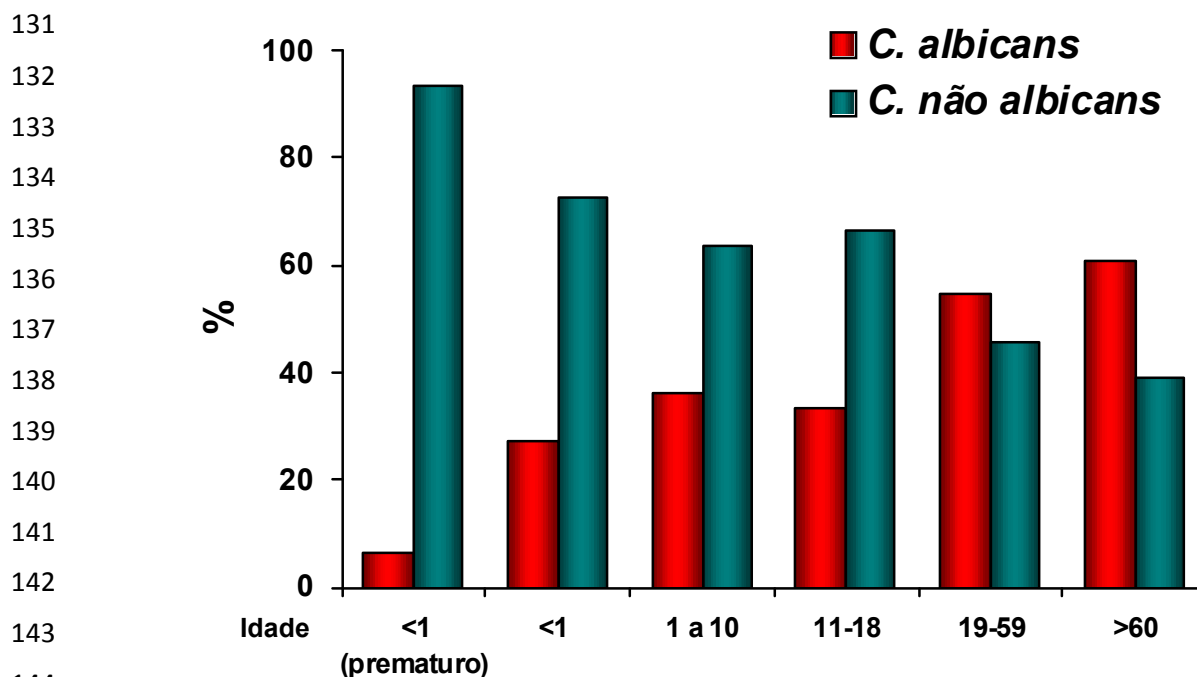


Gráfico 1 - Espécies causando candidemia, por idade

Muitas infecções fúngicas no período neonatal são causadas por *C. albicans* e *C. parapsilosis*. Nos últimos anos, o número de infecções por outras espécies, incluindo *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. kruzei*, *C. lusitaniae* e *C. guilliermondii* aumentaram. No Brasil, infecções causadas por *C. parapsilosis* eram relatadas em neonatos de muito baixo peso e em adultos. Em São Paulo, autores relatam que *C. parapsilosis* é a espécie mais frequentemente isolada de sangue e de cateteres intravasculares de crianças (Moreira, 2005).

5.3 MORTALIDADE

A taxa de mortalidade geral deste estudo foi de 53,1% (gráfico 2). A distribuição da mortalidade por espécie mostra que apenas a *C. guilliermondii* apresentou uma taxa de mortalidade abaixo de 50%, alcançando 33% de mortalidade, e a *C. glabrata* foi a espécie que apresentou a mais alta taxa de mortalidade, chegando aos 75%, porém ambas com um número de casos baixo, o

164 que dificulta a análise desses dados. Vale relatar as taxas de mortalidade entre as *C.*
 165 *albicans* (54,2%) e da *C. parapsilosis* de 58,4% e que apresentaram um número de
 166 casos mais adequado para análise. Os resultados deste trabalho são muito próximos
 167 ao encontrado em outro trabalho realizado por Colombo et al. (2007), estudando
 168 pacientes de quatro hospitais terciários da cidade de São Paulo, onde foi encontrada
 169 uma taxa de óbitos de 62% para *C. albicans*; 100% para *C. glabrata*; 59% para *C.*
 170 *guilliermondii*; 67% para *C. lusitaneae*; 35% para *C. tropicalis* e 45% para *C.*
 171 *parapsilosis*.

172 Outro estudo de Horn et al. (2009), prospectivo, e que verificou a
 173 mortalidade dos pacientes ao longo de 12 semanas, observou maior mortalidade nos
 174 pacientes com *Candida krusei* (52,9%); *Candida tropicalis* (41,1%); *Candida glabrata*
 175 (38,1%); *Candida albicans* (35,6%) e *Candida parapsilosis* (23,7%).

176

177

178

179

180

181

182

183

184

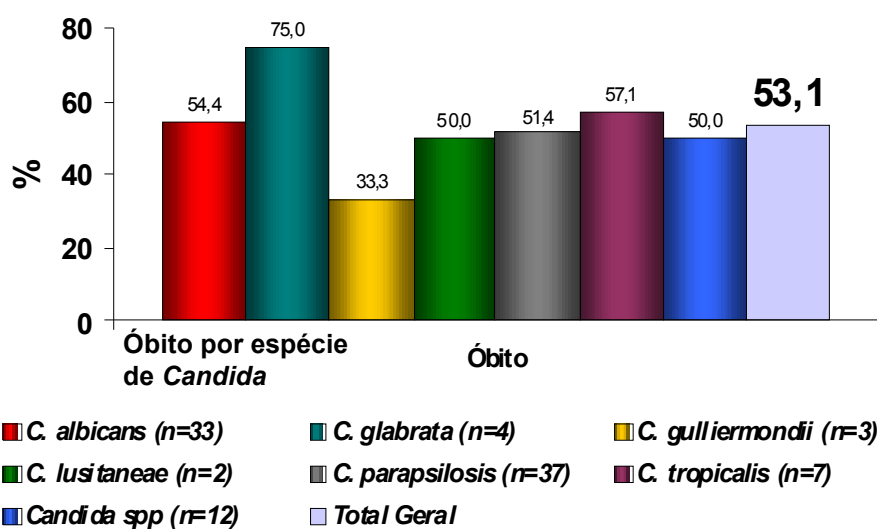
185

186

187

188

189



188

Gráfico 2 - Distribuição da mortalidade por espécie

189

190 França et al. (2008) relatam uma taxa de mortalidade geral de 56%. No
 191 grupo de óbitos predominaram os adultos em relação às crianças (60% e 40%,
 192 respectivamente); os pacientes internados em UTI em relação aos das enfermarias
 193 (73,8% e 43,1% respectivamente). Quanto às espécies, houve significância
 194 estatística para mortalidade por *C. glabrata*, onde seis, de um total de sete estavam

195 no grupo de óbitos, o que faz os dados do presente trabalho corroborar com os
196 deles.

197 Um trabalho de Tumbarello et al. (2007) analisa como preditor de
198 mortalidade em candidemias a produção do biofilme e a terapia antifúngica
199 inadequada e conclui que elevada produção de biofilme pelas leveduras estaria
200 associada a um aumento na mortalidade destes pacientes, uma vez que o biofilme
201 aumentaria a dificuldade de eliminação do agente pelo organismo. Foi encontrada
202 significância estatística para produção de biofilme e aumento na mortalidade
203 ($p < 0,05$) para *C. albicans* e *C. parapsilosis*, não apresentando relevância para as *C.*
204 *tropicalis* e *C. glabrata*. Além disso, o estudo mostra o aumento do risco de
205 mortalidade nos pacientes que demoram mais que 24 horas, após uma hemocultura
206 positiva, para iniciar o tratamento antifúngico.

207

208

209 5.4 FATORES ASSOCIADOS PARA O DESENVOLVIMENTO DE CANDIDEMIAS

210

211 5.4.1 Principais Fatores

212

213 A presença do cateter venoso central (93,9%), uso de antimicrobianos
214 (93,9%) e antifúngicos (79,6%), utilização de nutrição parenteral (60,2%) e
215 ventilação mecânica (73,5%) foram os fatores associados para o desenvolvimento
216 de candidemia mais encontrados neste estudo (tabela 6). Os pacientes
217 transplantados (2%), HIV+ (2%) e os neutropênicos (0%) foram os fatores
218 associados menos encontrados, o que não significa que estes dados não sejam
219 importantes, uma vez que, não havendo grupo controle, estes resultados podem
220 representar uma falsa impressão.

221

222

Tabela 6 - Fatores associados ao desenvolvimento de candidemias. HC/FMB, 2000-2006

Fator	Número de casos	%
Uso de Antimicrobianos	92	93,9
Cateter Ven. Central	92	93,9
Trato. Antifúngico	78	79,6
Ventilação Mecânica	72	73,5
Nut. Parenteral	59	60,2
Prematuridade	36	36,7
Cirurgia	34	34,7
Doença Intestinal	26	26,5
Doença Renal	20	20,4
Doença Hematológica	14	14,3
Cancer Sólido ou Químico	12	12,2
Doença Hepática	11	11,2
Corticóides	9	9,2
Diabetes Mellitus	7	7,1
Terapia Imunossupressora	7	7,1
Transplante	2	2,0
HIV	2	2,0
Neutropenia	0	0
Mortalidade	52	53,1
Sexo (M)	51	52
Menor de 1 ano	44	44,9

223

224

225

226

227

228

229

230

231

232

233

234

Quando se observam os resultados de trabalho conduzido por Colombo et al. (2007), em quatro hospitais terciários na cidade São Paulo, encontram-se resultados semelhantes quanto ao uso de antimicrobianos com 94%, utilização do cateter venoso central com 86% e da ventilação mecânica com 61%. Porém, foi encontrada uma diferença importante em relação ao uso da nutrição parenteral com apenas 30% dos casos desse trabalho contra 60,2% do presente estudo, talvez pelo fato deste incluir muitos pacientes abaixo de 1 ano de idade e prematuros, enquanto Colombo observou somente pacientes da idade adulta.

Em estudo de França et al. (2008) as condições associadas mais frequentemente encontradas nos episódios de candidemia foram uso de antibióticos (97%), presença de cateter venoso central (77%), utilização de bloqueador H2

235 (57%), nutrição parenteral total (49%), internação em unidade de terapia intensiva
236 (41%), uso de corticosteróide (39%) e realização de cirurgia do aparelho digestivo
237 (35%). É importante destacar a pequena (10%) taxa de pacientes com neutropenia
238 nesse estudo, o que corrobora com os presentes dados. Em outro trabalho, de
239 Hinrichsen et al. (2008), foi verificado que as condições associadas mais
240 encontradas nas candidemias foram uso de antimicrobianos (90%), internamento na
241 unidade de terapia intensiva (62%), presença de cateter venoso central (57%), uso
242 de corticoesteróide (52%), nutrição parenteral total (24%), bloqueador de H2 (14%) e
243 uso de imunossupressor (4,8%).

244 Em estudo de caso-controle conduzido por Wey et al. (1988), foram
245 identificados os seguintes fatores associados para desenvolvimento de candidemia
246 em pacientes hospitalizados.: uso de antimicrobianos, colonização por *Candida* spp.
247 em diferentes sítios, hemodiálise e uso de cateter venoso central.

248 Sendo assim, o uso de antimicrobianos e cateter venoso central foram os
249 fatores associados para desenvolvimento de candidemia mais encontrados na
250 maioria dos estudos pesquisados e portanto, com os dados presentes obtidos em
251 Botucatu-SP corroboram com os deles. Vale destacar que o estudo do uso de
252 bloqueador H2 não foi analisado nesta pesquisa por dificuldades técnicas na revisão
253 retrospectiva dos prontuários.

254 Outro estudo obtido por Colombo et al. (2003) confirma que, no ambiente
255 hospitalar, candidemia também é uma complicação infecciosa encontrada em
256 pacientes portadores de diferentes doenças degenerativas ou neoplásicas,
257 internados por períodos prolongados e submetidos a procedimentos invasivos,
258 antimicrobianos de amplo espectro e quimioterápicos.

259 Vale ressaltar que, como medida de prevenção à candidíase invasiva,
260 deveria ser minimizada a exposição dos pacientes a procedimentos de risco e
261 invasivos, além de atuar no processo de racionalização da antibioticoterapia, bem
262 como no seu uso prolongado, além do controle efetivo das doenças de base de cada
263 paciente.

264 Um dos principais fatores associados para candidemia identificado neste
265 trabalho é a utilização de cateter venoso em posição central, particularmente se
266 acompanhada da administração de nutrição parenteral. Recomenda-se a indicação

267 racional destes procedimentos invasivos e sua remoção logo que as condições
268 clínicas permitam (Wey et al.,1997).

269 Uma outra condição de risco que merece atenção é a utilização de
270 múltiplos antibióticos por períodos prolongados. Sabendo-se que o uso de
271 antibióticos aumenta a colonização intestinal por espécies de *Candida*,
272 potencializando o fenômeno de translocação, o uso prudente e racional destes
273 agentes pode constituir medida eficaz de prevenção de candidemia (Wey et al.,1997;
274 Alexander et al.,1990). Muitos dos episódios de candidemia ocorrem em pacientes
275 em estado grave com diversas comorbidades, situação onde o julgamento sobre a
276 resposta clínica do paciente e o momento correto para suspensão da terapêutica
277 antimicrobiana são motivos de controvérsia.

278 De maneira geral, são múltiplas as razões que levam os médicos a
279 utilizarem antibióticos por tempo prolongado: a falha em classificar a gravidade da
280 infecção e na distinção quanto a uso profilático e terapêutico, a limitação de estudos
281 avaliando a duração do tratamento antibiótico nas diferentes síndromes, o medo
282 injustificado de falência do tratamento e a pressão da indústria farmacêutica
283 (Banerjee et al.,1991)

284 Pappas (2006) publicou trabalho sobre os principais fatores de risco em
285 adultos para o desenvolvimento de candidíase invasiva. O autor citou o tempo de
286 internação em UTIs; a falência renal; o uso de hemodiálise; o uso de antimicrobianos
287 de largo espectro; a utilização do cateter venoso central; a nutrição parenteral; o uso
288 de imunossupressores; presença de câncer ou imunoterapia; presença de
289 pancreatite severa; cirurgia, transplantes e colonização em múltiplos sítios, além de
290 pacientes com doenças crônicas como os principais fatores. Nas crianças foram
291 citados a prematuridade; o baixo APGAR ao nascimento, as má formações
292 congênitas. Além disso ele cita a maior prevalência de *Candida parapsilosis*, acima
293 de 30% do total das hemoculturas em crianças, quando comparado à população
294 adulta que não passa de 15%.

295 Fatores que aumentem a colonização intestinal por *Candida* (uso de
296 antibióticos, íleo paralítico, oclusão intestinal) ou determinem atrofia ou lesão de
297 mucosa intestinal (jejum prolongado, nutrição parenteral total, hipotensão,
298 quimioterapia) podem potencializar o fenômeno de translocação no tubo
299 gastrointestinal. Infecções hematogênicas por *Candida* spp. também podem ser

300 adquiridas através do contato das mãos de profissionais de saúde com pacientes
301 portadores de cateteres vasculares em posição central e implante de próteses
302 contaminadas. Na maioria das vezes a candidemia é uma complicação infecciosa
303 encontrada em pacientes portadores de diferentes doenças degenerativas ou
304 neoplásicas, internados por períodos prolongados e submetidos a procedimentos
305 invasivos, antibióticos de amplo espectro e quimioterápicos.

306

307

308 **5.4.2 Candida albicans X Candida não albicans**

309

310 Ao se analisarem os fatores associados aos grupos *C. albicans* e *Candida*
311 *não-albicans*, verifica-se que os principais fatores associados para o
312 desenvolvimento de candidemia por *Candida albicans* e que tiveram resultados
313 significantes foram cirurgia, câncer sólido, doença intestinal, Diabetes Mellitus,
314 terapia imunossupressora, além da média de idade mais alta nesses pacientes.
315 Esses resultados corroboram com os dados da literatura (Kao et al., 1999; Almirante
316 et al., 2005), onde esse grupo (*C. albicans*) de *Candida* atinge mais os adultos. Já
317 em relação aos fatores associados para o desenvolvimento de candidemia por
318 *Candida não albicans* e que tiveram significado estatístico, encontra-se os pacientes
319 menores que um ano, os prematuros, aqueles que utilizaram tratamento antifúngico
320 e nutrição parenteral, o que também corrobora com os dados de Matsumoto et al.,
321 2002, que aponta *C. não albicans* como principal agente de candidemias em
322 indivíduos menores que um ano ou prematuros (tabela 7).

323 Alguns outros estudos mostram que espécies não *albicans* estão
324 classicamente associadas à neoplasia, neutropenia e o uso prévio de fluconazol,
325 entre outros (Nguyen et al., 1996; Viudes et al., 2002; Abi-Said et al., 1997).

326 Quando se observam os resultados da tabela 7, claramente percebe-se
327 que as cepas de *Candida não albicans* têm uma maior incidência, justamente
328 naquele pacientes menores de 1 ano de vida e que os fatores de risco estão
329 associados a eles. Prematuridade, nutrição parenteral e tratamento antifúngico são
330 fatores que, na maioria das vezes, acometem pacientes nessa faixa etária e,
331 portanto, se justificam os resultados obtidos. Em contrapartida, as infecções por

332 *Candida albicans* aparecem com significância naqueles pacientes adultos e que os
 333 fatores de risco estão associados a eles como a idade mais avançada, obviamente,
 334 as cirurgias, tumores sólidos, doenças intestinais, diabetes mellitus e terapia
 335 imunossupressora. Com tudo isso, deve-se lembrar que os pacientes menores de 1
 336 ano de vida apresentam como maior prevalência as cepas de *Candida parapsilosis* e
 337 os adultos com *Candida albicans*.

338

339 **Tabela 7** - Fatores associados ao desenvolvimento de candidemias por *C. albicans* (CA) e *C. não-*
 340 *albicans* (CNA)

Fator	CA % +	CNA % +	P
Menor de 1 ano	15,1	60,0	< 0,001
Prematuridade	9,0	50,8	< 0,001
Idade (média em anos)	40,9	14,8	< 0,001
Cirurgia	51,5	26,2	0,01
Cancer Sólido ou Químico	24,2	6,2	0,01
Trato. Antifúngico	66,6	86,2	0,02
Nut. Parenteral	45,4	67,7	0,03
Doença Intestinal	39,3	20,0	0,04
Diabetes	15,1	3,1	0,04
Terapia Imunossupressora	15,1	3,1	0,04
Doença Hepática	15,1	9,2	0,28
Doença Hematológica	18,1	12,3	0,30
Uso de Antimicrobianos	90,9	95,4	0,32
Corticóides	12,1	7,7	0,35
Doença Renal	24,2	18,5	0,50
Transplante	3,0	1,5	0,56
HIV	3,0	1,5	0,56
Cateter Ven. Central	93,9	93,8	0,67
Mortalidade	54,5	52,3	0,83
Ventilação Mecânica	72,7	73,8	0,90
Neutropenia	0,0	0,0	—
Tempo de internação (média em dias)	38,7	36	0,35

341

342 5.5 FATORES ASSOCIADOS À MORTALIDADE

343

344

345 Dentre os fatores que tiveram associação estatisticamente significativa
346 com óbito, encontra-se o uso da ventilação mecânica, e o Câncer sólido ou
347 quimioterapia além da maior prevalência em mulheres.

348 Os outros fatores estudados não tiveram relação com a taxa de óbitos dos
349 pacientes. Em relação à ventilação mecânica, é importante ressaltar que 70,8% dos
350 pacientes que fizeram seu uso acabaram por ir a óbito, sendo assim, deve-se
351 lembrar que quanto mais se evite de colocar o paciente no ventilador ou quanto mais
352 rápido acontecer o desmame, melhor poderá ser o resultado para o paciente. Deve-
353 se ainda lembrar que o uso de ventilação mecânica como fator associado para o
354 desenvolvimento de candidemia, neste trabalho, foi de 73,5% dos casos e por isso
355 muito importante dentro do contexto geral.

356 Apesar do uso de antimicrobianos com 93,9%, cateter venoso central com
357 93,9%, tratamento antifúngico com 79,6% e nutrição parenteral com 60,2% terem
358 sido considerados os fatores associados mais prevalentes para desenvolvimento de
359 candidemia, eles não tiveram significado estatístico para a taxa de mortalidade dos
360 pacientes, porém, o resultado estatístico do cateter venoso central mostrou
361 tendência significativa, o que talvez justifique uma atitude profilática e assistencial
362 correta e atuante em relação a esse tipo de condição. O mesmo se aplica para o
363 câncer sólido, que teve significado estatístico, que deve ter um cuidado redobrado
364 em sua assistência. A explicação quanto à maior taxa de mortalidade em relação às
365 mulheres se dá ao fato de algumas comorbidades serem encontradas nesses
366 pacientes, como por exemplo, o Diabete Mellitus.

367 Na tabela 8, observa-se a taxa de óbito verificada em cada fator de risco
368 estudado e que tiveram significância estatística. Ventilação mecânica com 70,8%
369 dos casos evoluindo ao óbito chama atenção pelo fato do grande uso desse tipo de
370 procedimento nas UTIs. Além disso, 4 fatores (cateter venoso central; tratamento
371 antifúngico; nutrição parenteral e prematuridade) que não obtiveram resultado
372 estatístico, porém com uma tendência, devem ser lembrados como importantes, pois
373 a mortalidade nessas situações foi alta.

374

Tabela 8 - Fatores associados à mortalidade por candidemia

Fator	Óbito		P
	n	%	
Ventilação Mecânica (n=72)	51	70,8	<0,001
Sexo (F) (n=47)	33	70,2	0,002
Cancer Sólido ou Químico (n=12)	10	83,3	0,05
Cateter Ven. Central (n=92)	51	55,4	0,06
Trato. Antifúngico (n=78)	38	48,7	0,08
Nut. Parenteral (n=59)	36	61,0	0,08
Prematuridade (n=36)	23	63,9	0,1
Corticóides (n=9)	2	22,2	0,11
Transplante (n=2)	0	0,0	0,12
Terapia Imunoss (n=7)	5	71,4	0,17
HIV (n=2)	2	100,0	0,17
Doença Renal (n=20)	13	65,0	0,23
Diabetes (n=7)	5	71,4	0,3
Menor de 1 ano (n=45)	22	50	0,44
Uso de Antibiot. (n=92)	48	52,2	0,49
Cirurgia (n=34)	19	55,9	0,6
Doença Intestinal (n=26)	13	50,0	0,7
Doença Hematológica (n=14)	7	50,0	0,8

375

376

377 5.6 FATORES ASSOCIADOS EM RELAÇÃO À FAIXA ETÁRIA

378

379 Agrupando os pacientes por faixas etárias (< que 1 ano e > 60), observa-
380 se certos fatores mais associados a algumas faixas (Tabelas 9 e 10). Nos pacientes
381 acima de 60 anos (Tabela 9), mais uma vez encontra-se como os principais fatores
382 associados para o desenvolvimento de candidemia o uso do cateter venoso central
383 (100%) e o uso de antimicrobianos (88,9%). Outro fator com destaque é a alta
384 utilização de ventilação mecânica. A taxa de mortalidade nesse grupo etário de
385 pacientes foi de 83,3%, maior que a mortalidade total dos pacientes (53,4%), talvez
386 pelo fato desses pacientes, na maioria deles, apresentarem um maior número de
387 comorbidades associadas e um sistema imunológico mais debilitado e
388 comprometido.

389 Quanto aos menores de 1 ano, os fatores associados às candidemias
390 (tabela 10) foram o uso do cateter venoso central, de nutrição parenteral e de
391 antimicrobianos. Também foi encontrada uma taxa de 50% de óbitos nesses
392 pacientes, além de que a prematuridade isoladamente também pode ser
393 considerada um fator associado importante.

394 A doença envolvendo múltiplos órgãos é comum em RN. A frequência de
395 envolvimento de outros órgãos, como rins, meninges, olhos, ossos e articulações, é
396 muito variável nos pacientes com candidemia e, por isso, deve ser sistematicamente
397 investigada (Makhoul et al., 2001; Chapman et al., 2003).

398 A candidemia no período neonatal é uma condição muito grave,
399 relacionada à elevada morbi-mortalidade, especialmente nos recém-nascidos com
400 muito baixo peso. Os avanços na terapia intensiva neonatal levaram a uma maior
401 sobrevivência dos recém nascidos com peso de nascimento <1500g ou gravemente
402 doentes, os quais são submetidos a procedimentos invasivos e consequente
403 elevação do risco de infecção nosocomial, incluindo as fungemias. A prevenção das
404 infecções hospitalares nesta situação é um desafio, visto que a imunidade desta
405 população é imatura e a barreira cutânea, ineficaz e despreparada (Richtmann et al.,
406 2005).

407

408

Tabela 9 - Fatores associados aos casos de candidemias com >60 anos (n=18)

Fator	Sim	%
Diabetes	5	27,8
Câncer sólido	6	33,3
Cirurgia	9	50,0
Cateter	18	100,0
Uso de antibióticos	16	88,9
Doença renal	8	44,4
Doença intestinal	6	33,3
Óbito	15	83,3
Ventilação Mecânica	15	83,3
Outras complicações*	9	50,0

*AVC, Pneumonia, pneumonia + tumor cerebral, DPOC, pneumonia, pneumonia, abdomen agudo inflamatório, hemodiálise, pneumonia + AVE + Chagas

409

410

411

Tabela 10 - Fatores associados às candidemias em pacientes com idade <1 ano (n=44)

Fator	Sim	
	n	%
Cateter	42	95,5
Nutrição Parenteral	39	88,6
Antibióticos	41	93,2
Doença Intestinal	8	18,2
Prematuro	33	75,0
Óbito	22	50,0

412

413

414 5.7 TESTES LABORATORIAIS

415

416

417

418

419

420

A utilização de diferentes metodologias para identificação e teste de sensibilidade para as leveduras permite verificar a qualidade desses resultados com maior exatidão. Quando se compara testes de identificação de *Candida* spp., verifica-se que, normalmente, os testes mais eficazes são os mais trabalhosos e

421 demorados, o mesmo acontecendo com os testes de sensibilidade aos antifúngicos.
422 Por isso, a oportunidade de correlacionar testes e compará-los se faz importante na
423 hora da escolha de um teste para a rotina laboratorial. No presente estudo foram
424 comparadas três metodologias de identificação de *Candida*, uma manual e mais
425 trabalhosa (morfológica e bioquímica), considerada por muitos anos como a de
426 referência em identificação, antes da introdução da biologia molecular; outra
427 metodologia utilizando aparelho de automação (Vitek-Biomerieux (Durham NC,
428 USA)), que possibilita um resultado mais rápido e menos laborioso; finalmente, outra
429 metodologia manual de identificação, denominada mista neste trabalho, que muitos
430 laboratórios se utilizam na rotina, porém, também trabalhosa, na qual é utilizada
431 meios cromogênicos de identificação de espécies e testes de produção de tubo
432 germinativo para diagnóstico de *Candida albicans*.

433 Em relação à identificação de *Candida* pela metodologia de referência,
434 encontra-se nas 98 amostras o seguinte resultado: *Candida parapsilosis* com 37
435 identificações; *Candida albicans* com 33; *Candida spp.* com 12; *Candida tropicalis*
436 com 7; *Candida glabrata* com 4; *Candida guilliermondii* com 3 e *Candida lusitanae*
437 com apenas 2 identificações.

438 Também neste estudo foram avaliados quatro diferentes métodos de
439 avaliação da sensibilidade ao fluconazol. A microdiluição em caldo, que apresenta
440 os melhores resultados e é considerada como padrão ouro de realização, porém
441 muito trabalhosa, é utilizada somente em laboratórios de pesquisa; a microdiluição
442 em ágar (Etest®), que utiliza a difusão da droga no ágar através de diferentes
443 concentrações e que, apesar de resultado rápido e satisfatório, apresenta um alto
444 custo; o teste do disco difusão em ágar com leitura 24 e 48 horas é considerada
445 rápida e menos trabalhosa e considerada uma boa alternativa para a utilização na
446 rotina laboratorial, pelo seu custo benefício.

447 Os resultados encontrados dentre essas 98 amostras de *Candida* pela
448 metodologia, considerada como padrão ouro, a microdiluição em placas, foram: 89
449 cepas consideradas sensíveis para o fluconazol; 6 cepas com resultado
450 intermediário e 3 cepas consideradas como resistentes (tabela 16).

451 Quando são comparadas as três metodologias utilizadas, considerando o
452 padrão ouro o método da microdiluição (MIC), observa-se maior concordância dos

453 resultados do Etest®, seguido pelo disco difusão com leitura de 24 horas e depois
454 para o disco difusão com leitura em 48 horas.

455 Trabalho de Pfaller et al. (2008) mostra que leitura dos resultados em 24
456 horas, tanto para microdiluição e disco difusão, apresentaram melhores
457 concordâncias do que 48 horas.

458 Rex et al. (2001) têm proposto futuras modificações no método M27-A
459 para melhorar a correlação entre MIC e resposta *in vivo*, como a redução de 48 para
460 24 horas no tempo de leitura para amenizar o problema do fenômeno *trailing*, que
461 tende a ser mais frequentemente observado após tempo de incubação mais longo.
462 Este fato pode levar a erros na determinação da CIM (Odds, 1992), alteração no
463 critério para determinação do *endpoint*, para a mais baixa concentração da droga
464 capaz de produzir 50% de inibição do crescimento e não 80%, como é estipulado
465 atualmente para a microdiluição (Rex et al., 1998) e agitação mecânica das placas
466 antes da leitura (Anaissie et al., 1996).

467 Classicamente, o termo resistência em um microorganismo é descrito
468 como a persistência ou progressão de uma infecção no hospedeiro, mesmo que se
469 obtenha máxima concentração da droga no sítio da infecção. O sucesso da resposta
470 clínica ao tratamento depende não somente da suscetibilidade do patógeno
471 envolvido, mas também de fatores do hospedeiro, como o sítio da infecção, resposta
472 imunológica do hospedeiro, virulência da cepa, presença de corpo estranho no local
473 da infecção e farmacocinética da droga (Perfect e Cox et al., 1999).

474 A resistência a antifúngicos tem sido tradicionalmente classificada como
475 intrínseca, presente antes da exposição à droga, ou adquirida, a qual desenvolve-se
476 após a exposição ao antifúngico devido a alterações genéticas estáveis ou
477 transitórias. (Perfect e Cox et al., 1999). Em um grande trabalho de prevalência e
478 suscetibilidade (de drogas antifúngicas) realizado no Brasil por da Matta et al.
479 (2007), foram estudados 1000 amostras de candidemia isoladas em quatro hospitais
480 terciários e foi observada uma sensibilidade ao fluconazol de 100% para *C. albicans*,
481 *C. tropicalis* e *C. parapsilosis*; 93% para *C. glabrata* e 96% para *C. guilliermondii*.

482 As espécies de *Candida* que avaliadas apresentaram alguma taxa de
483 resistência total (R) ou intermediária (I) ao fluconazol foram *C. albicans* (2 amostras

484 R e 2 amostras I); *C. glabrata* (3 amostras I); a *C. tropicalis* (1 amostra R) e *Candida*
485 spp. (uma amostra I).

486 Quando se observa um grande estudo multicêntrico de Pfaller et al.
487 (2007), a suscetibilidade ao fluconazol e voriconazol pelo método do disco difusão,
488 no qual estudaram 205.329 amostras, de vários sítios e realizados em mais de 40
489 diferentes países observou-se uma sensibilidade ao fluconazol de 97,9% para *C.*
490 *albicans*; 68,9% para *C. glabrata*; 90,4% para *C. tropicalis*; 93,3% para *C.*
491 *parapsilosis* e 9,2% para *C. krusei*.

492 Com a padronização dos resultados de suscetibilidade pode-se obter uma
493 boa correlação com o método de referência (Espinel-Ingroff et al., 1996, Pfaller et al.,
494 1996), embora menos de 50% de concordância possa ocorrer para *C. tropicalis* e *C.*
495 *glabrata* com relação ao fluconazol (Sewel et al., 1994). A prevalência de 65% de
496 *Candida* não-*albicans* neste estudo em relação à *C. albicans* talvez seja explicada
497 pelo alto número de crianças menores que 1 ano de idade (45,92%), o que favorece
498 o aparecimento alto de *C. parapsilosis* (37,76%). Outro fator importante encontrado
499 no estudo foi o fato da *C. parapsilosis* ter sido a primeira colocada entre todas as
500 espécies estudadas e identificadas.

501 Quando se analisam os diversos tipos de erros que podem ser
502 encontrados nas diferentes metodologias, deve-se conceituar que o *minor error* ou
503 erro menor é aquele no qual a metodologia padrão ouro (MIC) dá um resultado
504 intermediário e as outras metodologias dão resultados de sensíveis ou resistentes. O
505 *major error* ou erro maior seria aquele no qual a metodologia ouro (MIC) nos dá um
506 resultado sensível e a outra metodologia afere como resistente. O *very major error*
507 ou erro muito maior seria aquele no qual a metodologia ouro (MIC) dá um resultado
508 de resistente e a outra metodologia afere um resultado de sensível. O documento
509 M23-A2 do NCCLS considera como inaceitáveis valores iguais ou acima a 1.5% de
510 very major errors; valores iguais ou acima a 3% para major errors e valores acima de
511 10% para minor errors.

512 Na tabela 11, pode-se visualizar os diversos tipos de erro encontrado nas
513 metodologias dos testes de sensibilidade de acordo com o resultado padrão de cada
514 teste. Os conceitos de *Minor error*, *Major error* e *Very major error* são estabelecidos
515 segundo os dados apresentados nessa tabela.

516 **Tabela 11** - Tipos de erro na comparação de métodos de identificação da resistência (NCCLS M23-
517 A2, 1981)

Tipos de erro	Resultado do método padrão ouro	Resultado de outros métodos
	I	S ou R
Minor error	S	I
	R	I
Major error	S	R
Very major error	R	S

518

519

520 Na tabela 12, pode-se comparar os diferentes valores percentuais dos 3
521 tipos de erro (Minor error; Major error e Very major error) em cada metodologia
522 avaliada pelo estudo. Claramente, visualiza-se resultados diversos para cada
523 metodologia, o que facilita uma análise mais criteriosa para recomendação de cada
524 método ou teste.

525

526 **Tabela 12** - Erros dos testes % (controle = microdiluição)

Concordância	Etest®	Disco-difusão	
		24 horas	48 horas
Concordante	92,8	81,6	72,4
<i>Minor error</i>	4,1	10,2	10,2
Erros <i>Major error</i>	0,0	5,1	14,3
<i>Very major error</i>	3,1	3,1	3,1

527

528 Quando se comparam estes resultados pela metodologia da microdiluição
529 MIC (padrão ouro) contra o método do Etest® observa-se uma concordância de
530 92,8% dos testes. Também é verificado que o *very major error* encontrado foi de
531 apenas 3,1%, o *major error* foi de 0% e o *minor error* foi de 4,1%, o que justifica
532 plenamente a utilização do método do Etest® na rotina laboratorial.

533 Na tabela 13, ao se correlacionar os resultados de dois testes de
534 sensibilidade (MIC e Etest®), observa-se concordância 92.8% entre os métodos,

535 porém com uma pequena discrepância nos resultados dos sensíveis (89 e 95
536 amostras); nos intermediários (6 e 3 amostras) e nos resistentes (3 e 0 amostras).

537

538 **Tabela 13** - Correlação entre resultados do MIC e Etest® para fluconazol

Microdiluição	Etest®			Totais
	Sensível	Resistente	Intermediário	
Sensível	89	0	0	89
Resistente	3	0	0	3
Intermediário	4	0	2	6
Total	95	0	3	98

Taxa de concordância = 91 (92,8%)

539

540

541 O Etest® (AB Biodisk, Solna, Suécia) é um sistema comercial para testar
542 a suscetibilidade antifúngica, baseado na difusão em meio sólido de diferentes
543 concentrações de uma droga incorporada em tiras plásticas, e que permite a
544 definição mais rapidamente da CIM da droga, tanto para bactérias como para fungos
545 leveduriformes. Este método atualmente vem sendo muito utilizado pelos
546 laboratórios, mostrando-se como uma prova mais rápida e de fácil realização em
547 relação aos outros métodos já existentes (Colombo et al., 1995).

548 Um trabalho de Alexander et al. (2007) comparou a suscetibilidade a
549 várias drogas antifúngicas, em 212 espécimes de *Candida*, utilizando o método do
550 Etest®, uma metodologia automatizada (Sensititre) e a microdiluição em caldo com
551 48 horas de incubação e observou uma concordância entre os métodos Etest® e
552 microdiluição em caldo para o fluconazol de 92%, sendo assim, os dados presentes
553 corroboram com os deles.

554 Quando se comparam as metodologias da microdiluição MIC (padrão
555 ouro) e disco difusão (com leitura em 24 horas), verifica-se uma concordância de
556 81,6% entre os métodos, com um percentual de *very major error* de 3,1%, de *major*
557 *error* de 5,1% e 10,2% de *minor error*. Dentre essas três cepas que apresentaram o
558 *very major error*, vale ressaltar que foram as mesmas que apresentaram o mesmo
559 tipo de erro no teste de concordância para o Etest®.

560 Ao se correlacionar os resultados de dois testes de sensibilidade (MIC e
561 disco-difusão em leitura em 24 horas), observa-se uma concordância 81.6% entre os
562 métodos (tabela 14), sem apresentar discrepância nos resultados dos sensíveis (89
563 e 89 amostras); uma pequena diferença nos intermediários (6 e 4 amostras) e outra
564 pequena diferença nos resistentes (3 e 5 amostras).

565

566 **Tabela 14** - Correlação entre resultados de microdiluição e disco-difusão (em leitura em 24 horas)
567 para fluconazol

Microdiluição	Disco-difusão (24 horas)			Totais
	Sensível	Resistente	Intermediário	
Sensível	80	5	4	89
Resistente	3	0	0	3
Intermediário	6	5	0	6
Total	89	5	4	98

Taxa de concordância = 80 (81,6%)

568

569

570 Como essas mesmas três cepas, duas de *C. albicans* e uma de *C.*
571 *tropicalis* apresentaram-se resistentes no MIC e sensíveis ao Etest®, disco difusão
572 24 horas e 48 horas, mereceriam um estudo mais aprofundado, talvez uma análise
573 por biologia molecular dos mecanismos de resistência dessas *Candida*, para se
574 poder conhecer melhor as características dessas três cepas.

575 Com isso, os resultados apresentados pelo teste de disco difusão 24
576 horas e do Etest® podem ser considerados adequadas para a rotina laboratorial,
577 mesmo apresentando 3,1% de *very major error*, o que ultrapassa os 1,5%
578 recomendado pela literatura, uma vez que as mesmas três cepas apresentaram
579 alteração nas três metodologias estudadas (Etest®, disco difusão 24 e 48 horas).
580 Em relação ao *major error*, apesar destes resultados de 5,1% estarem acima dos 3%
581 preconizados pela literatura, recomenda-se o uso e padronização do teste uma vez
582 que duas amostras observadas nesse tipo de erro apresentaram MIC relativamente
583 altos e com características específicas daquela espécie, como no caso, as *Candida*
584 *tropicalis*. Além disso, o *major error* é um tipo de erro importante, porém, que não
585 condenaria o paciente a utilizar uma droga com resultado de falsa sensibilidade.

586 Um estudo global importante (ARTEMIS) de Pfaller et al. (2004), no qual
587 foram avaliados 2949 cepas de *Candida*, comparando-se o teste da microdiluição e
588 o teste de disco difusão, verificou uma taxa de concordância entre os métodos de
589 92,8%, que supera os presentes resultados. Ainda nesse estudo as taxas de *very*
590 *major error*, de *major error* e *minor error* foram de 0,4%, 3,4% e 5,8%
591 respectivamente.

592 Estudo de Barry et al. (2002) compararam três metodologias diferentes
593 para suscetibilidade ao fluconazol (microdiluição; Etest® e disco-difusão) em 495
594 amostras clínicas. Foi observada uma concordância de 96% do Etest® com a
595 microdiluição sendo que a maioria das discrepâncias foram em relação aos *minor*
596 *error*. Também foi observada uma concordância de 97% do disco difusão com a
597 microdiluição, sendo que os melhores resultados foram obtidos após leitura de 24
598 horas do disco difusão.

599 Em outro estudo de Pfaller et al. (2003), onde foram comparadas as
600 metodologias do Etest® e do disco difusão com a microdiluição para o fluconazol
601 envolvendo somente *C. glabrata*, foi verificada concordância de 91% para o Etest® e
602 96% para o disco difusão, onde a maioria das discrepâncias se deu a *minor errors*.

603 Quando se comparam o teste da microdiluição MIC (padrão ouro) com o
604 do disco difusão de leitura de 48 horas, verifica-se uma concordância entre os testes
605 de 72,4% (tabela 15). Analisando a taxa de erros, observa-se um *very major error* de
606 3,1%; 14,3% de *major error* e 10,2% de *minor error*. Diante desses resultados, não
607 seria aconselhável a utilização dessa metodologia na rotina laboratorial, uma vez
608 que houve uma taxa muito acima dos 3% recomendada na literatura como taxa
609 máxima para o major error (NCCLS, M23-A2). O próprio documento M23-A2 (CLSI)
610 cita que, após alguns estudos, ficaram evidenciados os melhores resultados de
611 leitura por disco difusão para fluconazol após as 24 horas de incubação em vez das
612 48 horas.

613 O documento do CLSI afirma que resultados que se tornaram resistentes
614 na leitura após 48 horas, quando os mesmos eram considerados sensíveis na leitura
615 após 24 horas, deveriam ser alterados para sensíveis. Estudo de Salgado-Parreño et
616 al. (2006) fez uma comparação entre leituras com 24 horas e 48 horas de
617 observação para suscetibilidade ao fluconazol e outros antifúngicos utilizando-se
618 como metodologias o Etest®, o disco-difusão e uma metodologia automatizada

619 (Sensititre). A leitura em 24 horas foi melhor avaliada que a de 48 horas para todas
620 as drogas testadas, mesmo utilizando somente a *C. dubliniensis*.

621

622 Na tabela 15, ao se correlacionar os resultados de dois testes de
623 sensibilidade (MIC e disco-difusão em leitura em 48 horas), observa-se uma
624 concordância de 72,4% entre os métodos, apresentando discrepância nos
625 resultados dos sensíveis (89 e 77 amostras); sem diferença nos intermediários (6 e 6
626 amostras) e outra grande diferença nos resistentes (3 e 15 amostras).

627

628

629 **Tabela 15** - Correlação entre resultados de microdiluição e disco-difusão (com leitura em 48 horas)
630 para fluconazol

Microdiluição	Disco-difusão (48 horas)			Totais
	Sensível	Resistente	Intermediário	
Sensível	70	14	5	89
Resistente	3	0	0	3
Intermediário	4	1	1	6
Total	77	15	6	98

Taxa de concordância = 71 (72,4%)

631

632

633 Quando se comparam as diferentes metodologias de identificação das
634 *Candida* spp. (técnica manual x técnica automatizada – Vitek-Biomerieux (Durham
635 NC, USA), Vitek), observa-se uma concordância global de 80,6%. A *Candida*
636 *glabrata* (n = 3) e a *Candida guilhermondii* (n = 2) apresentaram concordância de
637 100%, apesar do número de amostras ser considerado baixo. A *C. albicans* teve
638 uma concordância de 78,57%, a *C. parapsilosis* teve uma concordância de 86,49%,
639 enquanto *C. tropicalis* teve uma concordância de 77,78% e a *C. lusitanae* obteve
640 uma taxa de concordância de 66,67%. Esses dados permitem dizer que a
641 metodologia semi automatizada do sistema Vitek-Biomerieux (Durham NC, USA)
642 pode ser incorporada na rotina laboratorial.

643 As peculiaridades apresentadas por diferentes espécies de *Candida* spp.,
644 do ponto de vista epidemiológico e terapêutico, justificam a necessidade de
645 identificar-se as leveduras ao nível de espécie quando tais microorganismos estão
646 associados a doenças sistêmicas. Este procedimento é fundamental para permitir a
647 escolha da melhor abordagem terapêutica a ser instituída no paciente infectado.
648 Isolados de *C. krusei* são completamente resistentes a fluconazol e amostras de *C.*
649 *glabrata*, com frequência, são resistentes ou necessitam doses maiores de azóis
650 para possibilitar sucesso terapêutico. Da mesma forma, acredita-se que doses
651 maiores de anfotericina B devam ser utilizadas na terapêutica de infecções invasivas
652 por *C. krusei* e *C. glabrata*. Isolados clínicos de *C. lusitaniae* podem ser resistentes à
653 anfotericina B (Sanglard et al., 2002; Pfaller et al., 2001).

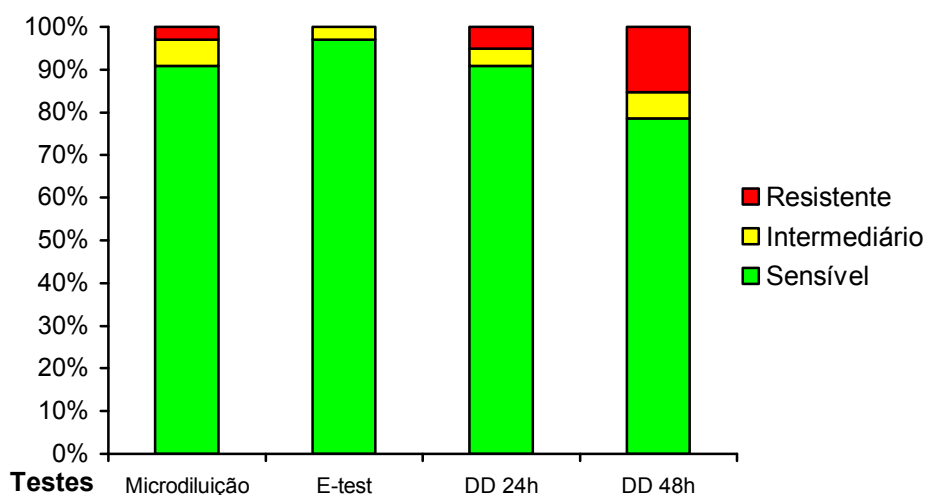
654 Quando se comparam as taxas de concordância pela técnica manual
655 (padrão ouro) vs. identificação mista realizada dentro do laboratório de microbiologia
656 do HC-FMB verifica-se uma baixa concordância entre os números (62,2%), o que
657 inviabiliza sua utilização na rotina laboratorial. Não foi verificada nenhuma
658 concordância de 100% entre todas as espécies estudadas.

659 Quando observamos os cruzamentos de sensibilidade ao fluconazol pelo
660 MIC versus a mortalidade, encontramos significância naqueles casos de óbitos em
661 resultados sensíveis = 50,6%; resultados intermediários = 100% e resultados de
662 resistência = 33,3%.

663 A dificuldade em estabelecer um cruzamento de resultado de MIC e
664 mortalidade se dá em razão de vários outros fatores que podem influenciar mais na
665 resposta clínica do paciente. Pode-se citar, como exemplo, a farmacocinética da
666 droga, a imunidade do hospedeiro, propriedades inerentes ao paciente como uso de
667 cateteres etc, e a própria virulência do organismo (Espinel-Ingroff et al., 1996).

668 Ao se comparar a distribuição dos resultados dos testes de sensibilidade
669 encontrados pelas quatro metodologias avaliadas e visualizados na tabela 16,
670 percebe-se que a maioria das 98 amostras se apresentaram sensíveis (entre 77 e 95
671 amostras); outras obtiveram resultados intermediários (entre 3 e 6 amostras);
672 algumas apareceram como resistentes (entre 0 e 15 amostras), de acordo com a
673 metodologia utilizada.

674



675
676

Gráfico 3 - Distribuição da sensibilidade ao fluconazol pelos três métodos analisados

677
678

679

680

Tabela 16 - Distribuição da sensibilidade ao fluconazol pelos três métodos analisados

Método	Sensível	Intermediário	Resistente
Microdiluição	89	6	3
Etest®	95	3	0
DD 24h	89	4	5
DD 48h	77	6	15

681

682

683

684

685

686

687

688

Na tabela 17, observa-se que *Candida parapsilosis*, *lusitanae* e *guilliermondii* foram 100% sensíveis ao fluconazol. Dentre a *Candida albicans* 87,8% apresentaram-se sensíveis. Já em *Candida tropicalis* e a *Candida glabrata* a sensibilidade foi de 85,7% e 25% respectivamente. A *Candida* spp. isolada sem identificação apresentou sensibilidade de 91,6%.

689

Tabela 17 - Sensibilidade das espécies de *Candida*

Espécie	Número (%) de amostras		
	Sensível	Intermediário	Resistente
<i>C. parapsilosis</i>	37 (37,8)	0	0
<i>C. albicans</i>	29 (29,6)	2 (2)	2 (2)
<i>C. glabrata</i>	1 (1)	3 (3,1)	0
<i>C. tropicalis</i>	6 (6,1)	0	1 (1)
<i>C. lusitaneae</i>	2 (2)	0	0
<i>C. guilliermondii</i>	3 (3,1)	0	0
<i>Candida</i> spp. (não identificada)	11 (11,2)	1 (1)	0

690

691

692

693

694

695

696

697

698

699

Na tabela 18, são apresentadas as mesmas 3 amostras que foram resultantes de *Very major error* nas 3 metodologias avaliadas (MIC; Etest®; DD 24 e 48 horas). Os MICs e os diâmetros dos halos são representados nessa tabela, além das espécies envolvidas. Deve-se lembrar que o *Very major error* é um tipo de erro importante na validação de uma metodologia, que poderá afetar substancialmente o paciente do ponto de vista clínico.

Tabela 18 - Amostras com very major error nas três metodologias estudadas MIC x Etest® x DD 24 e 48 horas

Identificação	MIC	Etest®	DD 24 horas	DD 48 horas
<i>Candida albicans</i>	R	S	S	S
	>64 µg/mL	1,5 µg/mL	34 mm	30 mm
<i>Candida albicans</i>	R	S	S	S
	>64 µg/mL	1,0 µg/mL	32 mm	32 mm
<i>Candida tropicalis</i>	R	S	S	S
	>64 µg/mL	0,38 µg/mL	26 mm	24 mm

MIC: microdiluição em caldo; DD: disco-difusão; R: resistente; S: sensível

700

701

702

703

704

705

Na tabela 19, encontram-se discriminadas as 5 amostras com *Major error* em relação a metodologia DD 24 horas. Os Mics e os diâmetros dos Halos são representados nessa tabela, além das espécies envolvidas. Deve-se lembrar que o major error é um tipo de erro importante na validação de uma metodologia, porém um erro que dificilmente afetará o paciente do ponto de vista clínico.

706

Tabela 19 - Amostras com major error MIC x DD 24 horas

Identificação	MIC	DD 24 horas
<i>C. albicans</i>	S 0,12 µg/mL	R 6 mm
<i>C. albicans</i>	S 0,25 µg/mL	R 6 mm
<i>C. albicans</i>	S 0,25 µg/mL	R 6 mm
<i>C. tropicalis</i>	S 8 µg/mL	R 6 mm
<i>C. tropicalis</i>	S 2 µg/mL	R 6 mm

MIC: microdiluição em caldo; DD: disco-difusão; R: resistente; S: sensível

707

708

709

710

711

712

713

714

Na tabela 20, visualiza-se as 14 amostras com *Major error* em relação à metodologia DD 48 horas. Os MICs e os diâmetros dos Halos são representados nessa tabela, além das espécies envolvidas. Deve-se lembrar que essas 14 amostras representam 14,3% dos casos com *major error*, o que significa que esse valor ultrapassa os 3% preconizados como erro ideal do teste.

715

Tabela 20 - Amostras com major error MIC x DD 48 horas

Identificação	MIC	DD 48 horas
<i>C. albicans</i>	S 0,25 µg/mL	R 6 mm
<i>C. albicans</i>	S 1 µg/mL	R 6 mm
<i>C. albicans</i>	S 2 µg/mL	R 6 mm
<i>C. albicans</i>	S 2 µg/mL	R 6 mm
<i>C. albicans</i>	S 0,25 µg/mL	R 6 mm
<i>C. albicans</i>	S 8 µg/mL	R 14 mm
<i>C. albicans</i>	S 0,5 µg/mL	R 6 mm
<i>C. albicans</i>	S 0,12 µg/mL	R 6 mm
<i>C. albicans</i>	S 8 µg/mL	R 6 mm
<i>C. albicans</i>	S 0,25 µg/mL	R 6 mm
<i>C. albicans</i>	S 0,5 µg/mL	R 6 mm
<i>C. tropicalis</i>	S 0,25 µg/mL	R 6 mm
<i>C. tropicalis</i>	S 2 µg/mL	R 6 mm
<i>C. parapsilosis</i>	S 1 µg/mL	MS 16

MIC: microdiluição em caldo; DD: disco-difusão; R: resistente; MS: moderadamente sensível; S: sensível

716

717

718

719

720

721

Na tabela 21, consegue-se ter uma idéia da taxa de concordância entre as principais espécies de *Candida* para cada metodologia de identificação (a manual, considerada de referência, e a automatizada, do sistema Vitek). Observa-se uma concordância global de 79 amostras (80,6% dos casos). Quando se analisam

722 espécie por espécie percebe-se que para *Candida parapsilosis* a discordância dos
723 resultados aconteceu para 5 amostras, ou seja, em 13,5% dos casos. Essas 5
724 amostras foram identificadas erroneamente , pelo sistema Vitek, como sendo: 1
725 *Candida glabrata* e 4 *Candida* spp. Para *Candida albicans* a discordância ocorreu
726 em 9 amostras, ou seja, em 27,2% dos casos. Essas 9 amostras foram identificadas
727 como 3 *Candida parapsilosis* e 6 como *Candida* spp. Para *Candida glabrata* a
728 discordância ocorreu em apenas 1 amostra, porém com um percentual de 25%, que
729 foi identificado pelo Vitek como sendo *Candida parapsilosis*. Em relação à *Candida*
730 *tropicalis*, a discrepância ocorreu em 2 amostras, ou seja, 22,2% dos casos e foram
731 identificadas como *Candida parapsilosis* e *Candida* spp. As cepas de *Candida*
732 *lusitanae* e *C. guilliermondii* apresentaram discordância em apenas 1 amostra, ou
733 seja, 33,3% dos casos e foi identificada como sendo uma *Candida Parapsilosis* e
734 outra *Candida* spp. Para finalizar, as cepas de *Candida* spp., apresentaram uma
735 discrepância entre 11 amostras, ou seja, em 91,6% dos casos, que foram
736 identificadas como sendo 6 *Candida albicans*, 4 *Candida parapsilosis* e 1 *Candida*
737 *tropicalis*.

Tabela 21 - Comparação entre identificação manual e automatizada (Vitek I)

Identificação manual	Vitek								Totais
	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. lusitaneae</i>	<i>C. guilliermondii</i>	<i>Candida</i> spp. (não identificada)	<i>Cr. neoformans</i>	
<i>C. parapsilosis</i>	32	3	0	1	1	0	0	0	37
<i>C. albicans</i>	0	33	0	0	0	0	0	0	33
<i>C. glabrata</i>	1	0	3	0	0	0	0	0	4
<i>C. tropicalis</i>	0	0	0	7	0	0	0	0	7
<i>C. lusitaneae</i>	0	0	0	0	2	0	0	0	2
<i>C. guilliermondii</i>	0	0	0	0	0	2	1	0	3
<i>Candida</i> spp. (não identificada)	4	6	0	1	0	0	0	1	12
Total	37	42	3	9	3	2	1	1	98

Taxa de concordância = 79 (80,6%)

738 Na tabela 22, consegue-se ter uma idéia da taxa de concordância entre
739 as principais espécies de *Candida* para cada metodologia de identificação (a
740 manual, considerada de referência, e da identificação mista). Observa-se uma
741 concordância global de apenas 61 amostras ou 62,2% dos casos. Quando se
742 analisam espécie por espécie, percebe-se que para *Candida parapsilosis* a
743 discordância dos resultados aconteceu para 17 amostras, ou seja, em 45,9% dos
744 casos. Dessas 17 amostras, 8 foram identificadas erroneamente, pelo sistema
745 misto, como sendo leveduras não especificadas; 2 como *Candida* spp; 4 como
746 *Candida albicans* e 1 como sendo *Candida tropicalis*, *C. lusitanae* e *C.*
747 *guilliermondii*. Para *Candida albicans* a discordância ocorreu em 5 amostras, ou seja,
748 em 14,2% dos casos. Essas 5 amostras foram identificadas como levedura não
749 especificada. Para *Candida glabrata* a discordância ocorreu em 3 amostras, ou seja,
750 em 75% dos casos e foram identificadas como sendo 1 *Candida parapsilosis* e 2
751 leveduras não especificadas. Em relação à *Candida tropicalis*, a discrepância
752 ocorreu em apenas 1 amostra, ou seja, 14,2% dos casos, e foi identificada como
753 *Candida albicans*. As *Candida lusitanae* e *guilliermondii* apresentaram discrepância
754 em 1 amostra cada, sendo identificadas como sendo *Candida* spp. e levedura não
755 especificada respectivamente. Para as *Candida* spp., houve uma discrepância em 9
756 amostras, ou seja, em 75% dos casos, e foram identificadas como sendo 1 *Candida*
757 *parapsilosis*; 2 *Candida albicans* e 6 leveduras não especificadas.

Tabela 22 - Comparação entre identificação manual e resultado liberado pelo Lab clínico (identificação mista)

Identificação manual	Mista							Levedura não especificada	Totais
	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. lusitaneae</i>	<i>C. guilliermondii</i>	<i>Candida</i> spp. (não identificada)		
<i>C. parapsilosis</i>	20	4	0	1	1	1	2	8	37
<i>C. albicans</i>	0	28	0	0	0	0	0	5	33
<i>C. glabrata</i>	1	0	1	0	0	0	0	2	4
<i>C. tropicalis</i>	0	1	0	6	0	0	0	0	7
<i>C. lusitaneae</i>	0	0	0	0	1	0	1	0	2
<i>C. guilliermondii</i>	0	0	0	0	0	2	0	1	3
<i>Candida</i> spp. (não identificada)	1	2	0	0	0	0	3	6	12
Total	22	35	1	7	2	3	6	22	98

Taxa de concordância = 61 (62,2%)

758 Na tabela 24, pode-se compreender a dificuldade em estabelecer
 759 relações entre os resultados dos testes de sensibilidade ao fluconazol e a
 760 mortalidade. Pode-se verificar nessa tabela, onde o resultado estatístico foi
 761 significativo $p < 0,05$, que é justamente onde esperaríamos encontrar uma taxa de
 762 mortalidade diminuída, principalmente pelo valor dos sensíveis e intermediários e o
 763 que se vê é o contrário, com a taxa de mortalidade aumentada nos dois casos
 764 (50,6% e 100%) em relação à dos resistentes (33,3%). Talvez esse fato se justifique
 765 pela dificuldade em determinar a verdadeira causa que levou aquele indivíduo ao
 766 óbito. A causa multifatorial pode ser que leve a resultados incompreensíveis, como
 767 parece ser esse caso, e remete a uma reflexão de que vários são os fatores
 768 envolvidos no óbito daquele doente com candidemia.

769

770 **Tabela 24** - Avaliação da sensibilidade ao fluconazol pela mortalidade

Comparação	p
Sensibilidade ao fluconazol (microdiluição)	0,05
Sensibilidade ao fluconazol (Etest®)	0,63
Sensibilidade ao fluconazol (DD 24h)	0,82
Uso de fluconazol em cepas sensíveis pelo MIC	0,88

771

772 Nas Tabelas 25, 26 e 27, são cruzados os resultados comparativos das
 773 duas metodologias para determinação da sensibilidade, tendo como referência a
 774 microdiluição em caldo. As leituras de 24 e 48 horas para disco-difusão também são
 775 apresentadas. Nessas três tabelas é possível verificar os diversos tipos de erros dos
 776 métodos.

Tabela 25 - Comparação entre os resultados da microdiluição em caldo (referência) e teste de disco-difusão com leitura a 24 horas, para o fluconazol

Microdiluição	Concordante														Very Major Error		Minor Error		Major Error																		
>32															1		1		1																		
32															1																						
16															C		1		1																		
8	1															1	1	2	1			1	2														
4															1			1	2	1	2	1	1														
2	1															1	1	1	1	3	1	3	6	1	3	1	2										
1															1			1	2	2	4	1	1	3	2	3	3	1									
0,5															Major Error		1				1						2										
0,250	2															1		Concordante				2		1		2	1	2	2								
0,125	1																					2				1											
DD 24h	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	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42

Diâmetro (mm) dos halos de inibição

Tabela 26 - Comparação entre os resultados da microdiluição em caldo (referência) e teste de disco-difusão com leitura a 48 horas, para o fluconazol

Microdiluição	Diâmetro (mm) dos halos de inibição																																																										
>32	Concordante														Very Major Error		1	1	1																																								
32															Minor Error		1																																										
16	1	Minor Error														1	1																																										
8	1															1	1	1	1																																								
4															1															1	2	1	1	2																									
2	3															1	1	4															3	6	3	1	1	1																					
1	2	Major Error														2	1	4	1	2	4															3															3	1	1						
0,5	2																																																									1	1
0,250	4															Concordante														1	1	4	2															1											
0,125	1																													1															1	1													
DD 48h	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	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42																						

Tabela 27 - Comparação entre os resultados da microdiluição em caldo (referência) e E-test®, para o fluconazol

Microdiluição																				
>32																				
32																		1		
16																		Concordante		
8																				
4																				
2																				
1																				
0,5																				
0,250																				
0,125																				
E-test	0,025	0,050	0,075	0,094	0,125	0,19	0,25	0,38	0,5	0,75	1	1,5	2	3	4	6	12	16,	32	64

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Os fatores associados mais prevalentes para o desenvolvimento de candidemia foram: o uso de antimicrobianos, antifúngicos, utilização do cateter venoso central, a presença de ventilação mecânica e nutrição parenteral.

A mortalidade geral do estudo foi de 53,1%, sendo que a *Candida glabrata* teve o maior índice de mortalidade do estudo, seguida pela *C. tropicalis* e a *C. albicans*.

Pacientes com candidemia em uso de ventilação mecânica tem uma maior probabilidade de ir a óbito.

As principais espécies de *Candida* encontradas foram as *C. não albicans* (66,33%), sendo a *C. parapsilosis* (37,76%) a mais frequente. As cepas de *Candida albicans* somaram 33,67% dos casos.

Os testes de sensibilidade ao fluconazol **recomendados** para utilização na rotina laboratorial foram:

- Disco difusão com leitura visual e disco CECOM (São Paulo, Brasil) após 24 horas;
- Teste da microdiluição em ágar pelo Etest® com leitura visual em 24 horas;

O teste de sensibilidade ao fluconazol **não recomendado** para utilização na rotina laboratorial foi:

- Disco difusão com leitura visual e disco CECOM (São Paulo, Brasil) após 48 horas.

28 O sistema de identificação de *Candida* **recomendado** para utilização na
29 rotina laboratorial foi:

30 • O sistema automatizado Vitek-Biomerieux (Durham NC, USA), com
31 cartão de identificação.

32

33 O sistema de identificação de *Candida* **não recomendado** para utilização
34 na rotina laboratorial foi:

35 • O sistema de identificação mista de *Candida* realizado com tubo
36 germinativo e Chromagar *Candida* (Difco, Sparks, MD-EUA).

REFERÊNCIAS

1 REFERÊNCIAS

2

3

4 Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, Raad I, Pinzowski H, Vartivarian S. The
5 epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species.
6 Clin Infect Dis. 1997 Jun;24(6):1122-8.

7 Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman S, Guidici D, Granton J, Moreno R, et al.
8 Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of
9 critically ill infected patients. Am J Respir Crit Care Med. 2003 Jul;168(1):77-84.

10 Alexander B, Byrne T, Smith K, Hanson K, Anstrom K, Perfect J, et al. Comparative
11 evaluation of Etest® and sensititre yeastone panels against the Clinical and
12 Laboratory Standards Institute M27-A2 reference broth microdilution method for
13 testing *Candida* susceptibility to seven antifungal agents. J Clin Microbiol. 2007
14 Mar;45(3):698-706.

15 Alexander J, Boyce S, Babcock G, Gianotti L, Peck M, Dunn D, et al. The process of
16 microbial translocation. Ann Surg. 1990 Oct;212(4):496-510; discussion 1-2.

17 Allen J, Hightower A, Martin S, Dixon R. Secular trends in nosocomial infections:
18 1970-1979. Am J Med. 1981 Feb;70(2):389-92.

19 Almirante B, Rodríguez D, Park B, Cuenca-Estrella M, Planes A, Almela M, et al.
20 Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection:
21 results from population-based surveillance, barcelona, Spain, from 2002 to 2003. J
22 Clin Microbiol. 2005 Apr;43(4):1829-35.

23 Alonso-Valle H, Acha O, García-Palomo J, Fariñas-Alvarez C, Fernández-Mazarrasa
24 C, Fariñas M. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology and factors
25 influencing mortality. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2003 Apr;22(4):254-7.

26 Alves S, Cury A. Estudo comparativo entre as técnicas de diluição em caldo e
27 diluição em ágar, nos antibiogramas para *Candida*. Rev Inst Med Trop São Paulo.
28 1992;34:259-62.

29 Anaissie E, Darouiche R, Abi-Said D, Uzun O, Mera J, Gentry L, et al. Management
30 of invasive Candidal infections: results of a prospective, randomized, multicenter
31 study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature. Clin Infect
32 Dis. 1996 Nov;23(5):964-72.

33 Anaissie E, Bodey G. Nosocomial fungal infections. Old problems and new
34 challenges. Infect Dis Clin North Am. 1989 Dec;3(4):867-82.

35 Ang B, Telenti A, King B, Steckelberg J, Wilson W. Candidemia from a urinary tract
36 source: microbiological aspects and clinical significance. Clin Infect Dis. 1993
37 Oct;17(4):662-6.

- 38 Angus D, Linde-Zwirble W, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky M.
39 Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome,
40 and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001 Jul;29(7):1303-10.
- 41 Aquino V, Lunardi L, Goldani L, Barth A. Prevalence, susceptibility profile for
42 fluconazole and risk factors for candidemia in a tertiary care hospital in southern
43 Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2005 Oct;9(5):411-8.
- 44 Ascioğlu S, Rex J, de Pauw B, Bennett J, Bille J, Crokaert F, et al. Defining
45 opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer
46 and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis*.
47 2002 Jan;34(1):7-14.
- 48 Asmundsdóttir L, Erlendsdóttir H, Gottfredsson M. Improving survival of patients with
49 *Candidaemia*: analysis of prognostic factors from a long-term, nationwide study in
50 Iceland. *Scand J Infect Dis*. 2005;37(2):111-20.
- 51 Baillie G, Douglas L. Effect of growth rate on resistance of *Candida albicans* biofilms
52 to antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998 Aug;42(8):1900-5.
- 53 Baker C, Stocker S, Culver D, Thornsberry C. Comparison of the E Test to agar
54 dilution, broth microdilution, and agar diffusion susceptibility testing techniques by
55 using a special challenge set of bacteria. *J Clin Microbiol*. 1991 Mar;29(3):533-8.
- 56 Baley J. Neonatal candidiasis: the current challenge. *Clin Perinatol*. 1991
57 Jun;18(2):263-80.
- 58 Baley J, Ellis F. Neonatal candidiasis: ophthalmologic infection. *Semin Perinatol*.
59 2003 Oct;27(5):401-5.
- 60 Baley J, Kliegman R, Boxerbaum B, Fanaroff A. Fungal colonization in the very low
61 birth weight infant. *Pediatrics*. 1986 Aug;78(2):225-32.
- 62 Banerjee S, Emori T, Culver D, Gaynes R, Jarvis W, Horan T, et al. Secular trends in
63 nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989. National
64 Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med*. 1991 Sep;91(3B):86S-9S.
- 65 Barberino M, Silva N, Rebouças C, Barreiro K, Alcântara A, Netto E, et al. Evaluation
66 of blood stream infections by *Candida* in three tertiary hospitals in Salvador, Brazil: a
67 case-control study. *Braz J Infect Dis*. 2006 Feb;10(1):36-40.
- 68 Barchiesi F, Caggiano G, Falconi Di Francesco L, Montagna M, Barbuti S, Scalise G.
69 Outbreak of fungemia due to *Candida parapsilosis* in a pediatric oncology unit. *Diagn*
70 *Microbiol Infect Dis*. 2004 Aug;49(4):269-71.
- 71 Barry A, Pfaller M, Rennie R, Fuchs P, Brown S. Precision and accuracy of
72 fluconazole susceptibility testing by broth microdilution, Etest®, and disk diffusion
73 methods. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002 Jun;46(6):1781-4.
- 74 Bauters T, Nelis H. Comparison of chromogenic and fluorogenic membrane filtration
75 methods for detection of four *Candida* species. *J Clin Microbiol*. 2002
76 May;40(5):1838-9.

- 77 Beck-Sagué C, Jarvis W. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal
78 infections in the United States, 1980-1990. National Nosocomial Infections
79 Surveillance System. *J Infect Dis.* 1993 May;167(5):1247-51.
- 80 Ben-Abraham R, Keller N, Teodorovitch N, Barzilai A, Harel R, Barzilay Z, et al.
81 Predictors of adverse outcome from Candidal infection in a tertiary care hospital. *J*
82 *Infect.* 2004 Nov;49(4):317-23.
- 83 Benjamin DJ, DeLong E, Steinbach W, Cotton C, Walsh T, Clark R. Empirical therapy
84 for neonatal candidemia in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2003 Sep;112(3
85 Pt 1):543-7.
- 86 Benjamin DJ, Stoll B, Fanaroff A, McDonald S, Oh W, Higgins R, et al. Neonatal
87 candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and
88 neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics.* 2006 Jan;117(1):84-
89 92.
- 90 Benoit D, Decruyenaere J, Vandewoude K, Roosens C, Hoste E, Poelaert J, et al.
91 Management of Candidal thrombophlebitis of the central veins: case report and
92 review. *Clin Infect Dis.* 1998 Feb;26(2):393-7.
- 93 Berenguer J, Buck M, Witebsky F, Stock F, Pizzo P, Walsh T. Lysis-centrifugation
94 blood cultures in the detection of tissue-proven invasive candidiasis. *Disseminated*
95 *versus single-organ infection. Diagn Microbiol Infect Dis.* 1993;17(2):103-9.
- 96 Bjornson H, Colley R, Bower R, Duty V, Schwartz-Fulton J, Fischer J. Association
97 between microorganism growth at the catheter insertion site and colonization of the
98 catheter in patients receiving total parenteral nutrition. *Surgery.* 1982 Oct;92(4):720-
99 7.
- 100 Blot S, Vandewoude K, Hoste E, Colardyn F. Effects of nosocomial candidemia on
101 outcomes of critically ill patients. *Am J Med.* 2002 Oct;113(6):480-5.
- 102 Blumberg E, Brozena S, Stutman P, Wood D, Phan H, Musher D. Immunogenicity of
103 pneumococcal vaccine in heart transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2001
104 Jan;32(2):307-10.
- 105 Blumberg H, Jarvis W, Soucie J, Edwards J, Patterson J, Pfaller M, et al. Risk factors
106 for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS
107 prospective multicenter study. *The National Epidemiology of Mycosis Survey. Clin*
108 *Infect Dis.* 2001 Jul;33(2):177-86.
- 109 Bodey G. Candidiasis in cancer patients. *Am J Med.* 1984 Oct;77(4D):13-9.
- 110 Bodey G. Hematogenous and major organ candidiasis. *Candidiasis: pathogenesis,*
111 *diagnosis and treatment.* New York: Raven Press; 1993. p. 279-329.
- 112 Bodey G, Bueltmann B, Duguid W, Gibbs D, Hanak H, Hotchi M, et al. Fungal
113 infections in cancer patients: an international autopsy survey. *Eur J Clin Microbiol*
114 *Infect Dis.* 1992 Feb;11(2):99-109.
- 115 Botas C, Kurlat I, Young S, Sola A. Disseminated Candidal infections and

- 116 intravenous hydrocortisone in preterm infants. *Pediatrics*. 1995 Jun;95(6):883-7.
- 117 Brito L, Guimarães T, Nucci M, Rosas R, Paula Almeida L, Da Matta D, et al. Clinical
118 and microbiological aspects of candidemia due to *Candida parapsilosis* in Brazilian
119 tertiary care hospitals. *Med Mycol*. 2006 May;44(3):261-6.
- 120 Bross J, Talbot G, Maislin G, Hurwitz S, Strom B. Risk factors for nosocomial
121 candidemia: a case-control study in adults without leukemia. *Am J Med*. 1989
122 Dec;87(6):614-20.
- 123 Bukharie H. Nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in Saudi Arabia.
124 *Mycopathologia*. 2002;153(4):195-8.
- 125 Calandra T, Bille J, Schneider R, Mosimann F, Francioli P. Clinical significance of
126 *Candida* isolated from peritoneum in surgical patients. *Lancet*. 1989
127 Dec;2(8677):1437-40.
- 128 Campos J, Menezes L, Pone M. Infecções fúngicas no período neonatal. In: Moreira
129 M, Lopes J, de Carvalho M, editors. Recém-nascido de alto risco: teoria e prática do
130 cuidar. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2004. p. 295-319.
- 131 Center for Diseases Control. Increase in National Hospital Discharge Survey rates for
132 septicemia--United States, 1979-1987. *JAMA*. 1990 Feb;263(7):937-8.
- 133 Chang M, Carvalho N, Oliveira A, Moncada P, Moraes B, Asensi M. Surveillance of
134 pediatric infections in a teaching hospital in Mato Grosso do Sul, Brazil. *Braz J Infect*
135 *Dis*. 2003 Apr;7(2):149-60.
- 136 Chapman R. *Candida* infections in the neonate. *Curr Opin Pediatr*. 2003
137 Feb;15(1):97-102.
- 138 Chen T, Chen Y, Tsai J, Peng C, Lu P, Chang K, et al. Epidemiologic analysis and
139 antifungal susceptibility of *Candida* blood isolates in southern Taiwan. *J Microbiol*
140 *Immunol Infect*. 2005 Jun;38(3):200-10.
- 141 Cheng M, Yang Y, Yao T, Lin C, Liu J, Tang R, et al. Risk factors for fatal candidemia
142 caused by *Candida albicans* and non-*albicans Candida* species. *BMC Infect Dis*.
143 2005;5(1):22.
- 144 Chryssanthou E, Grönfors C, Khanna N. Comparison of broth macrodilution, broth
145 microdilution and Etest® susceptibility tests of *Cryptococcus neoformans* for
146 fluconazole. *Mycoses*. 1997 Dec;40(11-12):423-7.
- 147 Clancy C, Nguyen M. Comparison of a photometric method with standardized
148 methods of antifungal susceptibility testing of yeasts. *J Clin Microbiol*. 1997
149 Nov;35(11):2878-82.
- 150 Cliff P, Sandoe J, Heritage J, Barton R. Retrospective survey of Candidaemia in
151 hospitalized patients and molecular investigation of a suspected outbreak. *J Med*
152 *Microbiol*. 2005 Apr;54(Pt 4):391-4.
- 153 Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial

- 154 susceptibility testing: fifteenth informational supplement M100-S15. Wayne, PA:
155 CLSI; 2005.
- 156 Clinical and Laboratory Standards Institute. Quality Control Minimal Inhibitory
157 Concentration (MIC) Limit for Broth Microdilution and MIC Interpretative Breakpoints.
158 Informacional supplement – Second Edition M27-S2. Wayne, PA: CLSI; 2005.
- 159 Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution
160 antifungal susceptibility testing of yeast: M27-A3. Wayne, PA: CLSI; 2008.
- 161 Cole G, Halawa A, Anaissie E. The role of the gastrointestinal tract in hematogenous
162 candidiasis: from the laboratory to the bedside. Clin Infect Dis. 1996 May;22 Suppl
163 2:S73-88.
- 164 Coleman D, Rinaldi M, Haynes K, Rex J, Summerbell R, Anaissie E, et al.
165 Importance of *Candida* species other than *Candida albicans* as opportunistic
166 pathogens. Med Mycol. 1998;36 Suppl 1:156-65.
- 167 Collins L, Samore M, Roberts M, Luzzati R, Jenkins R, Lewis W, et al. Risk factors
168 for invasive fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. J Infect Dis.
169 1994 Sep;170(3):644-52.
- 170 Colombo A. Epidemiology and treatment of hematogenous candidiasis: a Brazilian
171 perspective. Braz J Infect Dis. 2000 Jun;4(3):113-8.
- 172 Colombo A. Contribuições para o entendimento da epidemiologia das infecções
173 hematogênicas por *Candida* spp. e sua abordagem terapêutica. São Paulo:
174 Universidade Federal de São Paulo; 2003.
- 175 Colombo A, Barchiesi F, McGough D, Fothergill A, Rinaldi M. Evaluation of the E test
176 system versus a microtitre broth method for antifungal susceptibility testing of yeasts
177 against fluconazole and itraconazole. J Antimicrob Chemother. 1995 Jul;36(1):93-
178 100.
- 179 Colombo A, Guimarães T. [Epidemiology of hematogenous infections due to *Candida*
180 spp]. Rev Soc Bras Med Trop. 2003;36(5):599-607.
- 181 Colombo A, Guimarães T, Silva L, de Almeida Monfardini L, Cunha A, Rady P, et al.
182 Prospective observational study of candidemia in São Paulo, Brazil: incidence rate,
183 epidemiology, and predictors of mortality. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007
184 May;28(5):570-6.
- 185 Colombo A, Nakagawa Z, Valdetaro F, Branchini M, Kussano E, Nucci M.
186 Susceptibility profile of 200 bloodstream isolates of *Candida* spp. collected from
187 Brazilian tertiary care hospitals. Med Mycol. 2003 Jun;41(3):235-9.
- 188 Colombo A, Nucci M, Park B, Nouér S, Arthington-Skaggs B, da Matta D, et al.
189 Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of
190 candidemia in eleven medical centers. J Clin Microbiol. 2006 Aug;44(8):2816-23.
- 191 Colombo A, Nucci M, Salomão R, Branchini M, Richtmann R, Derossi A, et al. High
192 rate of non-*albicans* candidemia in Brazilian tertiary care hospitals. Diagn Microbiol

- 193 Infect Dis. 1999 Aug;34(4):281-6.
- 194 Colombo A, Perfect J, DiNubile M, Bartizal K, Motyl M, Hicks P, et al. Global
195 distribution and outcomes for *Candida* species causing invasive candidiasis: results
196 from an international randomized double-blind study of caspofungin versus
197 amphotericin B for the treatment of invasive candidiasis. Eur J Clin Microbiol Infect
198 Dis. 2003 Aug;22(8):470-4.
- 199 Colombo A, Thompson L, Graybill J. The north and south of candidemia: Issues for
200 Latin America. Drugs Today (Barc). 2008 Sep;44 Suppl A:1-34.
- 201 da Matta D, de Almeida L, Machado A, Azevedo A, Kusano E, Travassos N, et al.
202 Antifungal susceptibility of 1000 *Candida* bloodstream isolates to 5 antifungal drugs:
203 results of a multicenter study conducted in São Paulo, Brazil, 1995-2003. Diagn
204 Microbiol Infect Dis. 2007 Apr;57(4):399-404.
- 205 da Silva C, dos Santos R, Colombo A. Cluster of *Candida parapsilosis* primary
206 bloodstream infection in a neonatal intensive care unit. Braz J Infect Dis. 2001
207 Feb;5(1):32-6.
- 208 Davey K, Holmes A, Johnson E, Szekely A, Warnock D. Comparative evaluation of
209 FUNGITEST and broth microdilution methods for antifungal drug susceptibility testing
210 of *Candida* species and *Cryptococcus neoformans*. J Clin Microbiol. 1998
211 Apr;36(4):926-30.
- 212 Davey K, Szekely A, Johnson E, Warnock D. Comparison of a new commercial
213 colorimetric microdilution method with a standard method for in-vitro susceptibility
214 testing of *Candida* spp. and *Cryptococcus neoformans*. J Antimicrob Chemother.
215 1998 Oct;42(4):439-44.
- 216 DeGregorio M, Lee W, Linker C, Jacobs R, Ries C. Fungal infections in patients with
217 acute leukemia. Am J Med. 1982 Oct;73(4):543-8.
- 218 Dembry L, Vazquez J, Zervos M. DNA analysis in the study of the epidemiology of
219 nosocomial candidiasis. Infect Control Hosp Epidemiol. 1994 Jan;15(1):48-53.
- 220 Diasio R, Bennett J, Myers C. Mode of action of 5-fluorocytosine. Biochem
221 Pharmacol. 1978 Mar;27(5):703-7.
- 222 Diekema D, Messer S, Brueggemann A, Coffman S, Doern G, Herwaldt L, et al.
223 Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the
224 epidemiology of Iowa organisms study. J Clin Microbiol. 2002 Apr;40(4):1298-302.
- 225 Dignanni M, Solomkin J, Anaissie E. *Candida*. In: Anaissie E, McGinnis M, Pfaller M,
226 editors. Medical Mycology. 1st ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003. p. 195-
227 239.
- 228 Donlan R. Biofilm formation: a clinically relevant microbiological process. Clin Infect
229 Dis. 2001 Oct;33(8):1387-92.
- 230 Edmond M, Wallace S, McClish D, Pfaller M, Jones R, Wenzel R. Nosocomial
231 bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. Clin Infect

- 232 Dis. 1999 Aug;29(2):239-44.
- 233 Edwards JJ, Bodey G, Bowden R, Büchner T, de Pauw B, Filler S, et al. International
234 Conference for the Development of a Consensus on the Management and
235 Prevention of Severe Candidal Infections. Clin Infect Dis. 1997 Jul;25(1):43-59.
- 236 Edwards J, Jr. *Candida* species. In: Mandell G, Bennett J, Dolin R, editors. Mandell,
237 Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious disease. 5th ed.
238 Pennsylvania: Churchill Livingstone; 2000.
- 239 Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in
240 critically ill non-immunosuppressed patients. Lancet Infect Dis. 2003 Nov;3(11):685-
241 702.
- 242 Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in
243 critically ill non-immunosuppressed patients. Lancet Infect Dis. 2003 Nov;3(11):685-
244 702.
- 245 Ekenna O, Sherertz R, Bingham H. Natural history of bloodstream infections in a
246 burn patient population: the importance of candidemia. Am J Infect Control. 1993
247 Aug;21(4):189-95.
- 248 Emmons C. Natural occurrence of opportunistic fungi. Lab Invest. 1962;11:1026-32.
- 249 Engel C, Brunkhorst F, Bone H, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, et al.
250 Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter
251 study. Intensive Care Med. 2007 Apr;33(4):606-18.
- 252 Espinel-Ingroff A. Clinical relevance of antifungal resistance. Infect Dis Clin North
253 Am. 1997 Dec;11(4):929-44.
- 254 Espinel-Ingroff A, Pfaller M, Erwin M, Jones R. Interlaboratory evaluation of Etest®
255 method for testing antifungal susceptibilities of pathogenic yeasts to five antifungal
256 agents by using Casitone agar and solidified RPMI 1640 medium with 2% glucose. J
257 Clin Microbiol. 1996 Apr;34(4):848-52.
- 258 Faix R. Invasive neonatal candidiasis: comparison of *albicans* and *parapsilosis*
259 infection. Pediatr Infect Dis J. 1992 Feb;11(2):88-93.
- 260 Favel A, Peyron F, De Méo M, Michel-Nguyen A, Carrière J, Chastin C, et al.
261 Amphotericin B susceptibility testing of *Candida lusitanae* isolates by flow
262 cytofluorometry: comparison with the Etest® and the NCCLS broth macrodilution
263 method. J Antimicrob Chemother. 1999 Feb;43(2):227-32.
- 264 Fisher M, Shen S, Haddad J, Tarry W. Comparison of in vivo activity of fluconazole
265 with that of amphotericin B against *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, and
266 *Candida krusei*. Antimicrob Agents Chemother. 1989 Sep;33(9):1443-6.
- 267 Foongladda S, Sakulmaiwatana P, Petlum P, Vanprapar N. *Candida* species,
268 genotypes and antifungal susceptibility of *Candida* isolates from blood samples of
269 patients at the largest tertiary care hospital in Thailand during 1999-2002. J Med
270 Assoc Thai. 2004 Jan;87(1):92-9.

- 271 França J, Ribeiro C, Queiroz-Telles F. Candidemia em um hospital terciário
272 brasileiro: incidência, frequência das diferentes espécies, fatores de risco e
273 suscetibilidade aos antifúngicos. Rev Soc Bras Med Trop. 2008;41:23-8.
- 274 Fraser V, Jones M, Dunkel J, Storfer S, Medoff G, Dunagan W. Candidemia in a
275 tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. Clin
276 Infect Dis. 1992 Sep;15(3):414-21.
- 277 Fridkin S, Kaufman D, Edwards J, Shetty S, Horan T. Changing incidence of *Candida*
278 bloodstream infections among NICU patients in the United States: 1995-2004.
279 Pediatrics. 2006 May;117(5):1680-7.
- 280 Fromtling R, Galgiani J, Pfaller M, Espinel-Ingroff A, Bartizal K, Bartlett M, et al.
281 Multicenter evaluation of a broth macrodilution antifungal susceptibility test for yeasts.
282 Antimicrob Agents Chemother. 1993 Jan;37(1):39-45.
- 283 Garcia A, Siqueira A. Isolamento, Identificação e Sorotipagem de *Candida albicans* a
284 partir de Secreção Vaginal. Rev Inst Med Trop São Paulo. 1988;30(4):270-3.
- 285 Ghannoum M, Abu-Elteen K. Pathogenicity determinants of *Candida*. Mycoses. 1990
286 Jun;33(6):265-82.
- 287 Goodrich J, Reed E, Mori M, Fisher L, Skerrett S, Dandliker P, et al. Clinical features
288 and analysis of risk factors for invasive Candidal infection after marrow
289 transplantation. J Infect Dis. 1991 Oct;164(4):731-40.
- 290 Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Vande Berg J, Hu J, Messer S, et al. Attributable
291 mortality of nosocomial candidemia, revisited. Clin Infect Dis. 2003 Nov;37(9):1172-7.
- 292 Hajjeh R, Sofair A, Harrison L, Lyon G, Arthington-Skaggs B, Mirza S, et al.
293 Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and in vitro
294 susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active
295 surveillance program. J Clin Microbiol. 2004 Apr;42(4):1519-27.
- 296 Harris J. Pediatric nosocomial infections: children are not little adults. Infect Control
297 Hosp Epidemiol. 1997 Nov;18(11):739-42.
- 298 Hinrichsen S, Falcão E, Vilella T, Colombo A, Nucci M, Moura L, et al. [Candidemia
299 in a tertiary hospital in northeastern Brazil]. Rev Soc Bras Med Trop.41(4):394-8.
- 300 Horn D, Neofytos D, Anaissie E, Fishman J, Steinbach W, Olyaei A, et al.
301 Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the
302 prospective antifungal therapy alliance registry. Clin Infect Dis. 2009
303 Jun;48(12):1695-703.
- 304 Horn R, Wong B, Kiehn T, Armstrong D. Fungemia in a cancer hospital: changing
305 frequency, earlier onset, and results of therapy. Rev Infect Dis.7(5):646-55.
- 306 Horsburgh CJ, Kirkpatrick C. Long-term therapy of chronic mucocutaneous
307 candidiasis with ketoconazole: experience with twenty-one patients. Am J Med. 1983
308 Jan;74(1B):23-9.

- 309 Hughes J, Culver D, White J, Jarvis W, Morgan W, Munn V, et al. Nosocomial
310 infection surveillance, 1980-1982. MMWR CDC Surveill Summ. 1983;32(4):1SS-
311 16SS.
- 312 Jarvis W. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida*
313 species. Clin Infect Dis. 1995 Jun;20(6):1526-30.
- 314 Jarvis W, White J, Munn V, Mosser J, Emori T, Culver D, et al. Nosocomial infection
315 surveillance, 1983. MMWR CDC Surveill Summ. 1984;33(2):9SS-21SS.
- 316 Kao A, Brandt M, Pruitt W, Conn L, Perkins B, Stephens D, et al. The epidemiology
317 of candidemia in two United States cities: results of a population-based active
318 surveillance. Clin Infect Dis. 1999 Nov;29(5):1164-70.
- 319 Karabinis A, Hill C, Leclercq B, Tancrède C, Baume D, Andremont A. Risk factors for
320 candidemia in cancer patients: a case-control study. J Clin Microbiol. 1988
321 Mar;26(3):429-32.
- 322 Kaufman D, Boyle R, Hazen K, Patrie J, Robinson M, Donowitz L. Fluconazole
323 prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. N Engl J
324 Med. 2001 Dec;345(23):1660-6.
- 325 Kaufman D, Boyle R, Hazen K, Patrie J, Robinson M, Grossman L. Twice weekly
326 fluconazole prophylaxis for prevention of invasive *Candida* infection in high-risk
327 infants of <1000 grams birth weight. J Pediatr. 2005 Aug;147(2):172-9.
- 328 Kersun L, Reilly A, Ingram M, Nicholaou M, McGowan K. Antifungal susceptibility
329 against yeasts isolated from pediatric oncology patients. Med Mycol. 2008
330 Jun;46(4):337-43.
- 331 Khatib R, Clark J, Briski L, Wilson F. Relevance of culturing *Candida* species from
332 intravascular catheters. J Clin Microbiol. 1995 Jun;33(6):1635-7.
- 333 Kicklighter S, Springer S, Cox T, Hulsey T, Turner R. Fluconazole for prophylaxis
334 against Candidal rectal colonization in the very low birth weight infant. Pediatrics.
335 2001 Feb;107(2):293-8.
- 336 Komshian S, Uwaydah A, Sobel J, Crane L. Fungemia caused by *Candida* species
337 and *Torulopsis glabrata* in the hospitalized patient: frequency, characteristics, and
338 evaluation of factors influencing outcome. Rev Infect Dis. 11(3):379-90.
- 339 Kossoff E, Buescher E, Karlowicz M. Candidemia in a neonatal intensive care unit:
340 trends during fifteen years and clinical features of 111 cases. Pediatr Infect Dis J.
341 1998 Jun;17(6):504-8.
- 342 Krcmery VJ, Kovacicová G. Longitudinal 10-year prospective survey of fungaemia in
343 Slovak Republic: trends in etiology in 310 episodes. Slovak Fungaemia study group.
344 Diagn Microbiol Infect Dis. 2000 Jan;36(1):7-11.
- 345 Krcmery V, Barnes A. Non-*albicans Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity
346 and antifungal resistance. J Hosp Infect. 2002 Apr;50(4):243-60.

- 347 Kurtzman C, Robnett C. Identification and phylogeny of ascomycetous yeasts from
348 analysis of nuclear large subunit (26S) ribosomal DNA partial sequences. *Antonie*
349 *Van Leeuwenhoek*. 1998 May;73(4):331-71.
- 350 Kurzai O, Heinz W, Sullivan D, Coleman D, Frosch M, Mühlischlegel F. Rapid PCR
351 test for discriminating between *Candida albicans* and *Candida dubliniensis* isolates
352 using primers derived from the pH-regulated PHR1 and PHR2 genes of *C. albicans*. *J*
353 *Clin Microbiol*. 1999 May;37(5):1587-90.
- 354 Lacaz C, Porto E, Martins J. *Micologia Médica - Fungos, Actinomicetos e Algas de*
355 *interesse médico*. 8 ed. São Paulo: Sarvier; 1991.
- 356 Lacaz C, Porto E, Martins J, Heins-Vaccari E, Melo N. *Tratado de Micologia Médica*.
357 9 ed. São Paulo: Sarvier; 2002.
- 358 Lecciones J, Lee J, Navarro E, Witebsky F, Marshall D, Steinberg S, et al. Vascular
359 catheter-associated fungemia in patients with cancer: analysis of 155 episodes. *Clin*
360 *Infect Dis*. 1992 Apr;14(4):875-83.
- 361 Lechleuthner A, Troidl H, Lefering R. Duration of antibiotic treatment in surgical
362 infections of the abdomen. Minimal antibiotic therapy: technology assessment instead
363 of clinical trials. *Eur J Surg Suppl*. 1996(576):36-7; discussion 7-8.
- 364 Letscher-Bru V, Meyer M, Galois A, Waller J, Candolfi E. Prospective evaluation of
365 the new chromogenic medium *Candida* ID, in comparison with Candiselect, for
366 isolation of molds and isolation and presumptive identification of yeast species. *J Clin*
367 *Microbiol*. 2002 Apr;40(4):1508-10.
- 368 Levy I, Rubin L, Vasishtha S, Tucci V, Sood S. Emergence of *Candida parapsilosis*
369 as the predominant species causing candidemia in children. *Clin Infect Dis*. 1998
370 May;26(5):1086-8.
- 371 Lin C, Fung D. Conventional and rapid methods for yeast identification. *Crit Rev*
372 *Microbiol*. 1987;14(4):273-89.
- 373 Lipsett P. Fungal infections in surgical patients. *Probl Gen Surg*. 2002;19:92-102.
- 374 Lundstrom T, Sobel J. Nosocomial candiduria: a review. *Clin Infect Dis*. 2001
375 Jun;32(11):1602-7.
- 376 Lupetti A, Tavanti A, Davini P, Ghelardi E, Corsini V, Merusi I, et al. Horizontal
377 transmission of *Candida parapsilosis* candidemia in a neonatal intensive care unit. *J*
378 *Clin Microbiol*. 2002 Jul;40(7):2363-9.
- 379 Macphail G, Taylor G, Buchanan-Chell M, Ross C, Wilson S, Kureishi A.
380 Epidemiology, treatment and outcome of candidemia: a five-year review at three
381 Canadian hospitals. *Mycoses*. 2002 Jun;45(5-6):141-5.
- 382 Makhoul I, Kassis I, Smolkin T, Tamir A, Sujov P. Review of 49 neonates with
383 acquired fungal sepsis: further characterization. *Pediatrics*. 2001 Jan;107(1):61-6.
- 384 Mannarelli B, Kurtzman C. Rapid identification of *Candida albicans* and other human

- 385 pathogenic yeasts by using short oligonucleotides in a PCR. J Clin Microbiol. 1998
386 Jun;36(6):1634-41.
- 387 Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, Eggimann P, Ruef C, Garbino J, et al. Epidemiology
388 of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. Clin Infect
389 Dis. 2004 Feb;38(3):311-20.
- 390 Martin D, Persat F, Piens M, Picot S. *Candida* species distribution in bloodstream
391 cultures in Lyon, France, 1998-2001. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005
392 May;24(5):329-33.
- 393 Martin G, Mannino D, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United
394 States from 1979 through 2000. N Engl J Med. 2003 Apr;348(16):1546-54.
- 395 Martino P, Girmenia C, Micozzi A, Raccach R, Gentile G, Venditti M, et al. Fungemia
396 in patients with leukemia. Am J Med Sci. 1993 Oct;306(4):225-32.
- 397 Matsumoto F. Leveduras isoladas de sangue, cateter e urina de pacientes
398 internados em Hospital Público infantil de São Paulo, SP. São Paulo: Universidade
399 de São Paulo; 2001.
- 400 Matsumoto F, Gandra R, Ruiz L, Auler M, Marques S, Pires M, et al. Yeasts isolated
401 from blood and catheter in children from a public hospital of São Paulo, Brazil.
402 Mycopathologia. 2002;154(2):63-9.
- 403 McDonnell M, Isaacs D. Neonatal systemic candidiasis. J Paediatr Child Health. 1995
404 Dec;31(6):490-2.
- 405 Medrano D, Brilhante R, Cordeiro RA, Rocha M, Rabenhorst S, Sidrim J. Candidemia
406 in a Brazilian hospital: the importance of *Candida parapsilosis*. Rev Inst Med Trop
407 Sao Paulo.48(1):17-20.
- 408 Meunier F, Aoun M, Bitar N. Candidemia in immunocompromised patients. Clin Infect
409 Dis. 1992 Mar;14 Suppl 1:S120-5.
- 410 Meunier-Carpentier F, Kiehn T, Armstrong D. Fungemia in the immunocompromised
411 host. Changing patterns, antigenemia, high mortality. Am J Med. 1981
412 Sep;71(3):363-70.
- 413 Michalopoulos A, Geroulanos S, Mentzelopoulos S. Determinants of candidemia and
414 candidemia-related death in cardiothoracic ICU patients. Chest. 2003
415 Dec;124(6):2244-55.
- 416 Montelli A, Serafim N, Gut A, Boas P. Considerações sobre infecção hospitalar e seu
417 controle no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Ambito
418 Hospitalar. 2002;14(155):9-14.
- 419 Moreira D. Candidíase vulvovaginal: investigação dos aspectos epidemiológicos,
420 fatores associados à virulência e sensibilidade aos antifúngicos. São Paulo:
421 Universidade de São Paulo; 2005.
- 422 Moreira M. [Controversies about the management of invasive fungal infections in very

- 423 low birth weight infants]. *J Pediatr (Rio J)*. 2005 Mar;81(1 Suppl):S52-8.
- 424 Morgan J. Global trends in candidemia: review of reports from 1995-2005. *Curr Infect*
425 *Dis Rep*. 2005 Nov;7(6):429-39.
- 426 Morrison AJ, Freer C, Searcy M, Landry S, Wenzel R. Nosocomial bloodstream
427 infections: secular trends in a statewide surveillance program in Virginia. *Infect*
428 *Control*. 1986 Nov;7(11):550-3.
- 429 Myerowitz R, Pazin G, Allen C. Disseminated candidiasis. Changes in incidence,
430 underlying diseases, and pathology. *Am J Clin Pathol*. 1977 Jul;68(1):29-38.
- 431 Nagar H. Mycotic infection and the pediatric surgeon. *Mycopathologia*. 1990
432 Dec;112(3):147-55.
- 433 National Committee for Clinical Laboratory Standards. Development of In Vitro
434 Susceptibility Testing Criteria and Quality Control Parameters: Approved Standard
435 M23-A2. Wayne, PA: NCCLS; 1981.
- 436 National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth
437 dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard-second edition
438 M27-A. Wayne, PA: NCCLS; 1997.
- 439 National Committee for Clinical Laboratory Standards. Development of in vitro
440 susceptibility testing criteria and quality control parameters. Tentative guideline M23-
441 T3. Villanova, PA: NCCLS; 1998.
- 442 National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth
443 dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard-second edition
444 M27-A2. Wayne, PA: NCCLS; 2002.
- 445 Nawrot U, Nowicka J, Juszczak K, Gusin B. Susceptibility to antifungal agents of
446 *Candida* species isolated from paediatric and adult patients with haematological
447 diseases. *Mycoses*. 2005 Nov;48(6):385-90.
- 448 Ng K, Saw T, Na S, Soo-Hoo T. Systemic *Candida* infection in University hospital
449 1997-1999: the distribution of *Candida* biotypes and antifungal susceptibility patterns.
450 *Mycopathologia*. 2001;149(3):141-6.
- 451 Ng T, Denning D. Fluconazole resistance in *Candida* in patients with AIDS--a
452 therapeutic approach. *J Infect*. 1993 Mar;26(2):117-25.
- 453 Nguyen M, Peacock JJ, Morris A, Tanner D, Nguyen M, Snyderman D, et al. The
454 changing face of candidemia: emergence of non-*Candida albicans* species and
455 antifungal resistance. *Am J Med*. 1996 Jun;100(6):617-23.
- 456 Nielsen H, Stenderup J, Bruun B. Fungemia in a university hospital 1984-1988.
457 Clinical and mycological characteristics. *Scand J Infect Dis*. 1991;23(3):275-82.
- 458 Nolte F, Parkinson T, Falconer D, Dix S, Williams J, Gilmore C, et al. Isolation and
459 characterization of fluconazole- and amphotericin B-resistant *Candida albicans* from
460 blood of two patients with leukemia. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997

- 461 Jan;41(1):196-9.
- 462 Noyola D, Fernandez M, Moylett E, Baker C. Ophthalmologic, visceral, and cardiac
463 involvement in neonates with candidemia. Clin Infect Dis. 2001 Apr;32(7):1018-23.
- 464 Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? Clin Infect Dis.
465 2001 Dec;33(12):1959-67.
- 466 Nucci M, Colombo A. Risk factors for breakthrough candidemia. Eur J Clin Microbiol
467 Infect Dis. 2002 Mar;21(3):209-11.
- 468 Nucci M, Colombo A. Candidemia due to *Candida tropicalis*: clinical, epidemiologic,
469 and microbiologic characteristics of 188 episodes occurring in tertiary care hospitals.
470 Diagn Microbiol Infect Dis. 2007 May;58(1):77-82.
- 471 Nucci M, Colombo A, Silveira F, Richtmann R, Salomão R, Branchini M, et al. Risk
472 factors for death in patients with candidemia. Infect Control Hosp Epidemiol. 1998
473 Nov;19(11):846-50.
- 474 Nucci M, Silveira M, Spector N, Silveira F, Velasco E, Martins C, et al. Fungemia in
475 cancer patients in Brazil: predominance of non-*albicans* species. Mycopathologia.
476 1998;141(2):65-8.
- 477 Nunes E. Estudo sobre a colonização por espécies patogênicas de *Candida* spp. em
478 pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva. Rio de Janeiro:
479 Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2000.
- 480 Odds F. *Candida* and candidosis. 2nd ed. London: Baillière Tiddall; 1988.
- 481 Odds F. Sabouraud('s) agar. J Med Vet Mycol. 1991;29(6):355-9.
- 482 Ostrosky-Zeichner L, Pappas P. Invasive candidiasis in the intensive care unit. Crit
483 Care Med. 2006 Mar;34(3):857-63.
- 484 Paganini H, Rodriguez Brieschcke T, Santos P, Seú S, Rosanova M. Risk factors for
485 nosocomial *Candidaemia*: a case-control study in children. J Hosp Infect. 2002
486 Apr;50(4):304-8.
- 487 Pappas P. Invasive candidiasis. Infect Dis Clin North Am. 2006 Sep;20(3):485-506.
- 488 Pappas P, Kauffman C, Andes D, Benjamin DJ, Calandra T, Edwards JJ, et al.
489 Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the
490 Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009 Mar;48(5):503-35.
- 491 Pappas P, Rex J, Lee J, Hamill R, Larsen R, Powderly W, et al. A prospective
492 observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on
493 mortality in hospitalized adult and pediatric patients. Clin Infect Dis. 2003
494 Sep;37(5):634-43.
- 495 Pappas P, Rex J, Sobel J, Filler S, Dismukes W, Walsh T, et al. Guidelines for
496 treatment of candidiasis. Clin Infect Dis. 2004 Jan;38(2):161-89.

- 497 Park S, Wong M, Marras S, Cross E, Kiehn T, Chaturvedi V, et al. Rapid identification
498 of *Candida dubliniensis* using a species-specific molecular beacon. J Clin Microbiol.
499 2000 Aug;38(8):2829-36.
- 500 Patel R, Portela D, Badley A, Harmsen W, Larson-Keller J, Ilstrup D, et al. Risk
501 factors of invasive *Candida* and non-*Candida* fungal infections after liver
502 transplantation. Transplantation. 1996 Oct;62(7):926-34.
- 503 Paula C, Matsumoto F, Melo T, editors. Possible catheter-related infections in a
504 public children's hospital of São Paulo, Brazil. ASM Conference on *Candida* and
505 Candidiasis; 1999; Charleston, South Carolina, USA.
- 506 Perfect J, Cox G, Lee J, Kauffman C, de Repentigny L, Chapman S, et al. The impact
507 of culture isolation of *Aspergillus* species: a hospital-based survey of aspergillosis.
508 Clin Infect Dis. 2001 Dec;33(11):1824-33.
- 509 Petri M, König J, Moecke H, Gramm H, Barkow H, Kujath P, et al. Epidemiology of
510 invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-
511 neutropenic patients. Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy, Divisions of Mycology
512 and Pneumonia Research. Intensive Care Med. 1997 Mar;23(3):317-25.
- 513 Pfaller M. Epidemiological typing methods for mycoses. Clin Infect Dis. 1992 Mar;14
514 Suppl 1:S4-10.
- 515 Pfaller M. Epidemiology of candidiasis. J Hosp Infect. 1995 Jun;30 Suppl:329-38.
- 516 Pfaller M. Nosocomial candidiasis: emerging species, reservoirs, and modes of
517 transmission. Clin Infect Dis. 1996 May;22 Suppl 2:S89-94.
- 518 Pfaller M, Boyken L, Messer S, Hollis R, Diekema D. Stability of Mueller-Hinton agar
519 supplemented with glucose and methylene blue for disk diffusion testing of
520 fluconazole and voriconazole. J Clin Microbiol. 2004 Mar;42(3):1288-9.
- 521 Pfaller M, Diekema D. Role of sentinel surveillance of candidemia: trends in species
522 distribution and antifungal susceptibility. J Clin Microbiol. 2002 Oct;40(10):3551-7.
- 523 Pfaller M, Diekema D, Boyken L, Messer S, Tendolkar S, Hollis R. Evaluation of the
524 Etest® and disk diffusion methods for determining susceptibilities of 235 bloodstream
525 isolates of *Candida glabrata* to fluconazole and voriconazole. J Clin Microbiol. 2003
526 May;41(5):1875-80.
- 527 Pfaller M, Diekema D, Gibbs D, Newell V, Meis J, Gould I, et al. Results from the
528 ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance study, 1997 to 2005: an 8.5-year
529 analysis of susceptibilities of *Candida* species and other yeast species to fluconazole
530 and voriconazole determined by CLSI standardized disk diffusion testing. J Clin
531 Microbiol. 2007 Jun;45(6):1735-45.
- 532 Pfaller M, Diekema D, Gibbs D, Newell V, Ng K, Colombo A, et al. Geographic and
533 temporal trends in isolation and antifungal susceptibility of *Candida parapsilosis*: a
534 global assessment from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program, 2001
535 to 2005. J Clin Microbiol. 2008 Mar;46(3):842-9.

- 536 Pfaller M, Diekema D, Jones R, Messer S, Hollis R. Trends in antifungal susceptibility
537 of *Candida* spp. isolated from pediatric and adult patients with bloodstream
538 infections: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 to 2000. J Clin
539 Microbiol. 2002 Mar;40(3):852-6.
- 540 Pfaller M, Diekema D, Jones R, Sader H, Fluit A, Hollis R, et al. International
541 surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of
542 occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and
543 voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY
544 antimicrobial surveillance program. J Clin Microbiol. 2001 Sep;39(9):3254-9.
- 545 Pfaller M, Diekema D, Messer S, Boyken L, Hollis R. Activities of fluconazole and
546 voriconazole against 1,586 recent clinical isolates of *Candida* species determined by
547 Broth microdilution, disk diffusion, and Etest® methods: report from the ARTEMIS
548 Global Antifungal Susceptibility Program, 2001. J Clin Microbiol. 2003
549 Apr;41(4):1440-6.
- 550 Pfaller M, Hazen K, Messer S, Boyken L, Tendolkar S, Hollis R, et al. Comparison of
551 results of fluconazole disk diffusion testing for *Candida* species with results from a
552 central reference laboratory in the ARTEMIS global antifungal surveillance program.
553 J Clin Microbiol. 2004 Aug;42(8):3607-12.
- 554 Pfaller M, Jones R, Doern G, Sader H, Hollis R, Messer S. International surveillance
555 of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and
556 antifungal susceptibilities of isolates collected in 1997 in the United States, Canada,
557 and South America for the SENTRY Program. The SENTRY Participant Group. J Clin
558 Microbiol. 1998 Jul;36(7):1886-9.
- 559 Pfaller M, Jones R, Doern G, Sader H, Messer S, Houston A, et al. Bloodstream
560 infections due to *Candida* species: SENTRY antimicrobial surveillance program in
561 North America and Latin America, 1997-1998. Antimicrob Agents Chemother. 2000
562 Mar;44(3):747-51.
- 563 Pfaller M, Jones R, Messer S, Edmond M, Wenzel R. National surveillance of
564 nosocomial blood stream infection due to *Candida albicans*: frequency of occurrence
565 and antifungal susceptibility in the SCOPE Program. Diagn Microbiol Infect Dis. 1998
566 May;31(1):327-32.
- 567 Pfaller M, Jones R, Messer S, Edmond M, Wenzel R. National surveillance of
568 nosocomial blood stream infection due to species of *Candida* other than *Candida*
569 *albicans*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE
570 Program. SCOPE Participant Group. Surveillance and Control of Pathogens of
571 Epidemiologic. Diagn Microbiol Infect Dis. 1998 Feb;30(2):121-9.
- 572 Pfaller M, Messer S, Bolmström A, Odds F, Rex J. Multisite reproducibility of the
573 Etest® MIC method for antifungal susceptibility testing of yeast isolates. J Clin
574 Microbiol. 1996 Jul;34(7):1691-3.
- 575 Pfaller M, Messer S, Karlsson A, Bolmström A. Evaluation of the Etest® method for
576 determining fluconazole susceptibilities of 402 clinical yeast isolates by using three
577 different agar media. J Clin Microbiol. 1998 Sep;36(9):2586-9.

- 578 Pittet D, Li N, Woolson R, Wenzel R. Microbiological factors influencing the outcome
579 of nosocomial bloodstream infections: a 6-year validated, population-based model.
580 Clin Infect Dis. 1997 Jun;24(6):1068-78.
- 581 Pittet D, Monod M, Suter P, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and
582 subsequent infections in critically ill surgical patients. Ann Surg. 1994
583 Dec;220(6):751-8.
- 584 Ramani R, Gromadzki S, Pincus D, Salkin I, Chaturvedi V. Efficacy of API 20C and
585 ID 32C systems for identification of common and rare clinical yeast isolates. J Clin
586 Microbiol. 1998 Nov;36(11):3396-8.
- 587 Rangel-Frausto M, Wiblin T, Blumberg H, Saiman L, Patterson J, Rinaldi M, et al.
588 National epidemiology of mycoses survey (NEMIS): variations in rates of bloodstream
589 infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units and six
590 neonatal intensive care units. Clin Infect Dis. 1999 Aug;29(2):253-8.
- 591 Revankar S, Dib O, Kirkpatrick W, McAtee R, Fothergill A, Rinaldi M, et al. Clinical
592 evaluation and microbiology of oropharyngeal infection due to fluconazole-resistant
593 *Candida* in human immunodeficiency virus-infected patients. Clin Infect Dis. 1998
594 Apr;26(4):960-3.
- 595 Revankar S, Kirkpatrick W, McAtee R, Fothergill A, Redding S, Rinaldi M, et al.
596 Interpretation of trailing endpoints in antifungal susceptibility testing by the National
597 Committee for Clinical Laboratory Standards method. J Clin Microbiol. 1998
598 Jan;36(1):153-6.
- 599 Rex J. Editorial response: catheters and candidemia. Clin Infect Dis. 1996
600 Mar;22(3):467-70.
- 601 Rex J, Pfaller M, Rinaldi M, Polak A, Galgiani J. Antifungal susceptibility testing. Clin
602 Microbiol Rev. 1993 Oct;6(4):367-81.
- 603 Rex J, Rinaldi M, Pfaller M. Resistance of *Candida* species to fluconazole. Antimicrob
604 Agents Chemother. 1995 Jan;39(1):1-8.
- 605 Rex J, Sobel J. Prophylactic antifungal therapy in the intensive care unit. Clin Infect
606 Dis. 2001 Apr;32(8):1191-200.
- 607 Rex J, Walsh T, Anaissie E. Fungal infections in iatrogenically compromised hosts.
608 Adv Intern Med. 1998;43:321-71.
- 609 Richet H, Andremont A, Tancrede C, Pico J, Jarvis W. Risk factors for candidemia in
610 patients with acute lymphocytic leukemia. Rev Infect Dis.13(2):211-5.
- 611 Richtmann R, Takagi N, Valcilotto E, Kusano E, Marques M, Baltieri S, et al.
612 Candidemia em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal : Onde Estamos? Rev Soc
613 Paulista Infectologia. 2005;1:5-9.
- 614 Richtmann R, Takagi N, Valcilotto E, Kusano E, Marques M, Baltieri S, et al.
615 Candidemia em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal: Onde Estamos? Revista da
616 Sociedade Paulista de Infectologia. 2005;1:5-9.

- 617 Riedemann N, Guo R, Ward P. The enigma of sepsis. *J Clin Invest*. 2003
618 Aug;112(4):460-7.
- 619 Rinaldi M. Biology and Pathogenicity of *Candida* species. In: Bodey G, editor.
620 *Candidiasis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment*. 2nd ed. New York: Raven
621 Press; 1993.
- 622 Rodriguez D, Almirante B, Park B, Cuenca-Estrella M, Planes A, Sanchez F, et al.
623 Candidemia in neonatal intensive care units: Barcelona, Spain. *Pediatr Infect Dis J*.
624 2006 Mar;25(3):224-9.
- 625 Rodríguez-Núñez A. Incidence and mortality of proven invasive *Candida* infections in
626 pediatric intensive care patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001 Aug;22(8):477-
627 8.
- 628 Roilides E, Farmaki E, Evdoridou J, Dotis J, Hatzioannidis E, Tsivitanidou M, et al.
629 Neonatal candidiasis: analysis of epidemiology, drug susceptibility, and molecular
630 typing of causative isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004 Oct;23(10):745-50.
- 631 Rossetti F, Brawner D, Bowden R, Meyer W, Schoch H, Fisher L, et al. Fungal liver
632 infection in marrow transplant recipients: prevalence at autopsy, predisposing factors,
633 and clinical features. *Clin Infect Dis*. 1995 Apr;20(4):801-11.
- 634 Rowen J, Rench M, Kozinetz C, Adams JJ, Baker C. Endotracheal colonization with
635 *Candida* enhances risk of systemic candidiasis in very low birth weight neonates. *J*
636 *Pediatr*. 1994 May;124(5 Pt 1):789-94.
- 637 Ruechel R. Virulence factor of *Candida* species. In: Samaranayake L, MacFarlane
638 T, editors. *Oral Candidosis*. London: Wright; 1990. p. 47-65.
- 639 Ruiz L, Sugizaki M, Montelli A, Matsumoto F, Pires M, Silva B, et al. Fungemia by
640 yeasts in Brazil: occurrence and phenotypic study of strains isolated at the Public
641 Hospital, Botucatu, São Paulo. *J Mycol Med*. 2005;15:13-21.
- 642 Safdar A, Bannister T, Safdar Z. The predictors of outcome in immunocompetent
643 patients with hematogenous candidiasis. *Int J Infect Dis*. 2004 May;8(3):180-6.
- 644 Safdar A, Chaturvedi V, Cross E, Park S, Bernard E, Armstrong D, et al. Prospective
645 study of *Candida* species in patients at a comprehensive cancer center. *Antimicrob*
646 *Agents Chemother*. 2001 Jul;45(7):2129-33.
- 647 Safdar N, Maki D. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and
648 infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, enterococcus, gram-
649 negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann Intern Med*. 2002
650 Jun;136(11):834-44.
- 651 Saiman L. Strategies for prevention of nosocomial sepsis in the neonatal intensive
652 care unit. *Curr Opin Pediatr*. 2006 Apr;18(2):101-6.
- 653 Saiman L, Ludington E, Dawson J, Patterson J, Rangel-Frausto S, Wiblin R, et al.
654 Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients.
655 *Pediatr Infect Dis J*. 2001 Dec;20(12):1119-24.

- 656 Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel-Frausto S, Wiblin R, Dawson J, et al. Risk
657 factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National
658 Epidemiology of Mycosis Survey study group. *Pediatr Infect Dis J*. 2000
659 Apr;19(4):319-24.
- 660 Salgado-Parreño F, Alcoba-Flórez J, Arias A, Moragues M, Quindós G, Pontón J, et
661 al. In vitro activities of voriconazole and five licensed antifungal agents against
662 *Candida dubliniensis*: comparison of CLSI M27-A2, Sensititre YeastOne, disk
663 diffusion, and Etest® methods. *Microb Drug Resist*. 2006;12(4):246-51.
- 664 Salluh J, Bozza F, Soares M, Terzi R. Brás Cubas, a sepse e as evidências:
665 reflexões sobre a surviving sepsis campaign. *Rev Bras Ter Intensiva*.
666 2006;18(4):328-33.
- 667 Sanchez M, Jones R. Etest®, an antimicrobial susceptibility testing method with broad
668 clinical and epidemiologic application. *Antimicrob Newsl*. 1993;8:1-7.
- 669 Sanchez V, Vazquez J, Barth-Jones D, Dembry L, Sobel J, Zervos M. Epidemiology
670 of nosocomial acquisition of *Candida lusitanae*. *J Clin Microbiol*. 1992
671 Nov;30(11):3005-8.
- 672 Sandven P, Bevanger L, Digranes A, Gaustad P, Haukland H, Steinbakk M. Constant
673 low rate of fungemia in Norway, 1991 to 1996. The Norwegian Yeast Study Group. *J*
674 *Clin Microbiol*. 1998 Dec;36(12):3455-9.
- 675 Sandven P, Qvist H, Skovlund E, Giercksky K. Significance of *Candida* recovered
676 from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations. *Crit Care*
677 *Med*. 2002 Mar;30(3):541-7.
- 678 Sangeorzan J, Bradley S, He X, Zarins L, Ridenour G, Tiballi R, et al. Epidemiology
679 of oral candidiasis in HIV-infected patients: colonization, infection, treatment, and
680 emergence of fluconazole resistance. *Am J Med*. 1994 Oct;97(4):339-46.
- 681 Sanglard D, Odds F. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular
682 mechanisms and clinical consequences. *Lancet Infect Dis*. 2002 Feb;2(2):73-85.
- 683 Saubolle M, Hoepfich P. Disk agar diffusion susceptibility testing of yeasts.
684 *Antimicrob Agents Chemother*. 1978 Oct;14(4):517-30.
- 685 Sewell D, Pfaller M, Barry A. Comparison of broth macrodilution, broth microdilution,
686 and E test antifungal susceptibility tests for fluconazole. *J Clin Microbiol*. 1994
687 Sep;32(9):2099-102.
- 688 Sheehan D, Espinel-Ingroff A, Moore L, Webb C. Antifungal susceptibility testing of
689 yeasts: a brief overview. *Clin Infect Dis*. 1993 Nov;17 Suppl 2:S494-500.
- 690 Slavin M. The epidemiology of Candidaemia and mould infections in Australia. *J*
691 *Antimicrob Chemother*. 2002 Feb;49 Suppl 1:3-6.
- 692 Smith P, Steinbach W, Benjamin DJ. Neonatal candidiasis. *Infect Dis Clin North Am*.
693 2005 Sep;19(3):603-15.

- 694 St Germain G, Beauchesne D. Evaluation of the MicroScan Rapid Yeast
695 Identification panel. J Clin Microbiol. 1991 Oct;29(10):2296-9.
- 696 Strausbaugh L, Sewell D, Ward T, Pfaller M, Heitzman T, Tjoelker R. High frequency
697 of yeast carriage on hands of hospital personnel. J Clin Microbiol. 1994
698 Sep;32(9):2299-300.
- 699 Sugizaki M, Rhoden C, Bombonatti D, Montelli A, Martinson M, de Magalhães Lopes
700 C. Prevalence and in vitro antifungal susceptibility of *Candida* spp isolated from
701 clinical specimens in São Paulo, Brazil. Rev Iberoam Micol. 1998 Mar;15(1):16-8.
- 702 Sullivan D, Moran G, Donnelly S, Gee S, Pinjon E, McCartan B, et al. *Candida*
703 dubliniensis: An update. Rev Iberoam Micol. 1999 Jun;16(2):72-6.
- 704 Taylor G, Buchanan-Chell M, Kirkland T, McKenzie M, Wiens R. Trends and sources
705 of nosocomial fungaemia. Mycoses.37(5-6):187-90.
- 706 Torres-Rodríguez J, Carceller A. Factores de patogenicidad en *Candida*. Rev
707 Iberoam Micol. 1993;2(7).
- 708 Tumbarello M, Posteraro B, Treccarichi E, Fiori B, Rossi M, Porta R, et al. Biofilm
709 production by *Candida* species and inadequate antifungal therapy as predictors of
710 mortality for patients with candidemia. J Clin Microbiol. 2007 Jun;45(6):1843-50.
- 711 Tumbarello M, Tacconelli E, de Gaetano Donati K, Morace G, Fadda G, Cauda R.
712 Candidemia in HIV-infected subjects. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1999
713 Jul;18(7):478-83.
- 714 Utz J. The spectrum of opportunistic fungus infections. Lab Invest. 1962
715 Nov;11:1018-25.
- 716 Uzun O, Anaissie E. Problems and controversies in the management of
717 hematogenous candidiasis. Clin Infect Dis. 1996 May;22 Suppl 2:S95-101.
- 718 Uzun O, Ascioğlu S, Anaissie E, Rex J. Risk factors and predictors of outcome in
719 patients with cancer and breakthrough candidemia. Clin Infect Dis. 2001
720 Jun;32(12):1713-7.
- 721 Valdivieso M, Luna M, Bodey G, Rodriguez V, Gröschel D. Fungemia due to
722 *Torulopsis glabrata* in the compromised host. Cancer. 1976 Oct;38(4):1750-6.
- 723 Vazquez J, Sanchez V, Dmuchowski C, Dembry L, Sobel J, Zervos M. Nosocomial
724 acquisition of *Candida albicans*: an epidemiologic study. J Infect Dis. 1993
725 Jul;168(1):195-201.
- 726 Verduyn Lunel F, Meis J, Voss A. Nosocomial fungal infections: candidemia. Diagn
727 Microbiol Infect Dis. 1999 Jul;34(3):213-20.
- 728 Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, Collette L, Martino P, Vandercam B, et al.
729 Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the
730 Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research
731 and Treatment of Cancer (EORTC). Clin Infect Dis. 1999 May;28(5):1071-9.

- 732 Viudes A, Pemán J, Cantón E, Ubeda P, López-Ribot J, Gobernado M. Candidemia
733 at a tertiary-care hospital: epidemiology, treatment, clinical outcome and risk factors
734 for death. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002 Nov;21(11):767-74.
- 735 Voss A, Kluytmans J, Koeleman J, Spanjaard L, Vandenbroucke-Grauls C, Verbrugh
736 H, et al. Occurrence of yeast bloodstream infections between 1987 and 1995 in five
737 Dutch university hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996 Dec;15(12):909-12.
- 738 Weems JJ. *Candida parapsilosis*: epidemiology, pathogenicity, clinical
739 manifestations, and antimicrobial susceptibility. *Clin Infect Dis*. 1992 Mar;14(3):756-
740 66.
- 741 Weinstein M, Towns M, Quartey S, Mirrett S, Reimer L, Parmigiani G, et al. The
742 clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective
743 comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of
744 bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis*. 1997 Apr;24(4):584-602.
- 745 Weissman Z, Berdicevsky I, Cavari B. Molecular identification of *Candida albicans*. *J*
746 *Med Vet Mycol*.33(3):205-7.
- 747 Wenzel R. Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality. *Clin Infect*
748 *Dis*. 1995 Jun;20(6):1531-4.
- 749 Wenzel R, Gennings C. Bloodstream infections due to *Candida* species in the
750 intensive care unit: identifying especially high-risk patients to determine prevention
751 strategies. *Clin Infect Dis*. 2005 Sep;41 Suppl 6:S389-93.
- 752 Wey S, Mori M, Pfaller M, Woolson R, Wenzel R. Hospital-acquired candidemia. The
753 attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med*. 1988
754 Dec;148(12):2642-5.
- 755 Wey S, Mori M, Pfaller M, Woolson R, Wenzel R. Risk factors for hospital-acquired
756 candidemia. A matched case-control study. *Arch Intern Med*. 1989 Oct;149(10):2349-
757 53.
- 758 Wey S, Colombo A. Fungal infections of catheters. In: Seifert H, Jansen B, Farr BM,
759 editors. *Catheter Related Infections*. New York 1997. p. 139-56.
- 760 Wingard J. Importance of *Candida* species other than *C. albicans* as pathogens in
761 oncology patients. *Clin Infect Dis*. 1995 Jan;20(1):115-25.
- 762 Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent S, Seifert H, Wenzel R, Edmond M. Nosocomial
763 bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective
764 nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004 Aug;39(3):309-17.
- 765 Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent S, Seifert H, Wenzel R, Edmond M. Nosocomial
766 bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective
767 nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004 Aug;39(3):309-17.
- 768 Yamamura D, Rotstein C, Nicolle L, Ioannou S. Candidemia at selected Canadian
769 sites: results from the Fungal Disease Registry, 1992-1994. *Fungal Disease Registry*
770 of the Canadian Infectious Disease Society. *CMAJ*. 1999 Feb;160(4):493-9.

-
- 771 Yang C, Barkham T, Chan F, Wang Y. Prevalence of *Candida* species, including
772 *Candida dubliniensis*, in Singapore. J Clin Microbiol. 2003 Jan;41(1):472-4.
- 773 Yücesoy M, Marol S. Performance of CHROMAGAR *Candida* and BIGGY agar for
774 identification of yeast species. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2003 Oct;2:8.
- 775 Zaidi M, Sifuentes J, Bobadilla M, Moncada D, Ponce de León S. Epidemic of
776 *Serratia marcescens* bacteremia and meningitis in a neonatal unit in Mexico City.
777 Infect Control Hosp Epidemiol. 1989 Jan;10(1):14-20.

ANEXOS

1 ANEXOS

2

3 ANEXO A

Entrada	Ano	Identificação			Testes de Sensibilidade ao Fluconazol*			
		Manual (IB)	Mista (FMB)	Semi-automatizada (Vitek)	Microdiluição (µg/mL)	Etest® (µg/mL)	DD 24h (mm)	DD 48h (mm)
H- 179/00	2000	<i>Candida</i> sp.	Levedura	<i>C. tropicalis</i>	8	6	32	32
H- 827/00	2000	<i>Candida</i> sp.	Levedura	<i>C. albicans</i>	8	1.5	40	40
H- 2484/00	2000	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	1	0.75	30	26
H- 2278/00	2000	<i>C. parapsilosis</i>	Levedura	<i>C. parapsilosis</i>	4	12	18	16
H- 1223/01	2001	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	1	2	32	30
H- 1759/01	2001	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. guilliermondii</i>	<i>C. parapsilosis</i> 80%	1	2	18	18
H- 1060/01	2001	<i>Candida</i> sp.	Levedura	<i>C. albicans</i>	2	3	32	32
H- 2964/01	2001	<i>Candida</i> sp.	Levedura	<i>C. albicans</i>	4	2	38	38
H- 2174/01	2001	<i>Candida</i> sp.	<i>C. albicans</i>	<i>C. parapsilosis</i>	8	4	20	18
H- 2961/01	2001	<i>C. albicans</i>	Levedura	<i>C. albicans</i>	0.25	0.75	36	36
H- 2976/01	2001	<i>Candida</i> sp.	Levedura	<i>C. neoformans</i>	2	1.5	34	32
H- 2880/01	2001	<i>Candida</i> sp.	<i>Candida</i> sp.	<i>C. parapsilosis</i>	2	1	34	30
H- 2876/01	2001	<i>Candida</i> sp.	<i>Candida</i> sp.	<i>C. albicans</i>	2	1.5	38	36
H- 1062/01	2001	<i>Candida</i> sp.	Levedura	<i>C. albicans</i>	4	2	30	30
H- 1153/01	2001	<i>C. lusitaniae</i>	<i>Candida</i> sp.	<i>C. lusitaniae</i>	2	1.5	32	32
H- 194/02	2002	<i>C. parapsilosis</i>	<i>Candida</i> sp.	<i>C. parapsilosis</i>	2	0.38	40	40
H- 1526/02	2002	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	>64	1.5	34	30
H- 1628/02	2002	<i>C. parapsilosis</i>	<i>Candida</i> sp.	<i>C. parapsilosis</i>	2	0.5	34	30

ANEXO A (continua)

Entrada	Ano	Identificação			Testes de Sensibilidade ao Fluconazol*			
		Manual (IB)	Mista (FMB)	Semi-automatizada (Vitek)	Microdiluição (µg/mL)	Etest® (µg/mL)	DD 24h (mm)	DD 48h (mm)
H- 1562/02	2002	<i>C. albicans</i>	Levedura	<i>C. albicans</i>	4	0.25	34	34
H- 1522/02	2002	<i>Candida</i> sp.	<i>Candida</i> sp.	<i>C. parapsilosis</i>	2	0.5	40	38
H- 917/02	2002	<i>C. parapsilosis</i>	Levedura	<i>C. parapsilosis</i>	0.5	0.38	40	40
H- 1549/02	2002	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	4	2	30	30
H- 1663/02	2002	<i>C. parapsilosis</i>	Levedura	<i>C. parapsilosis</i>	2	0.5	34	32
H- 1074/02	2002	<i>C. albicans</i>	Levedura	<i>C. albicans</i>	4	2	36	36
H- 611/02	2002	<i>C. glabrata</i>	Levedura	<i>C. glabrata</i>	16	32	30	24
H- 1573/02	2002	<i>C. albicans</i>	Levedura	<i>C. albicans</i>	8	0.125	40	40
H- 2269/02	2002	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	16	1.5	38	38
H- 2524/02	2002	<i>C. guilliermondii</i>	Levedura	47% <i>C. guilliermondii</i> / 52% <i>C. famata</i>	8	3	22	20
H- 35751/03	2003	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. parapsilosis</i>	0.25	0.38	34	30
H- 32424/03	2003	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	>64	1	32	32
H- 272/03	2003	<i>C. parapsilosis</i>	Levedura	<i>C. parapsilosis</i>	1	0.25	24	26
H- 35821/03	2003	<i>C. albicans</i>	Levedura	<i>C. albicans</i>	0.25	0.5	34	32
H- 489/03	2003	<i>C. glabrata</i>	Levedura	<i>C. glabrata</i>	32	16	22	18
H- 35749/03	2003	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	2	0.38	30	24
H- 32202/03	2003	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	1	0.75	24	22
H- 32415/03	2003	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. tropicalis</i>	>64	0.38	26	24
H- 415/03	2003	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	16	0.5	42	42
H- 194/03	2003	<i>C. parapsilosis</i>	Levedura	<i>C. parapsilosis</i>	2	0.38	34	34

ANEXO A (continua)

Entrada	Ano	Identificação			Testes de Sensibilidade ao Fluconazol*			
		Manual (IB)	Mista (FMB)	Semi-automatizada (Vitek)	Microdiluição (µg/mL)	Etest® (µg/mL)	DD 24h (mm)	DD 48h (mm)
H- 31181/03	2003	<i>C. parapsilosis</i>	Levedura	<i>C. parapsilosis</i>	2	0.25	36	34
H- 31063/03	2003	<i>C. parapsilosis</i>	Levedura	<i>C. parapsilosis</i>	8	1.5	24	22
H- 30448/04	2004	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	4	0.38	36	28
H- 31777/04	2004	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	1	4	32	30
H- 31562/04	2004	<i>C. parapsilosis</i>	Levedura	<i>C. parapsilosis</i>	2	0.25	26	22
H- 32675/04	2004	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	2	0.25	32	30
H- 32859/04	2004	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	0.25	0.25	32	28
H- 31781/04	2004	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	4	0.38	40	38
H- 32353/04	2004	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	0.12	0.5	34	34
H- 33712/04	2004	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	2	0.25	36	32
H- 31235/04	2004	<i>C. guilliermondii</i>	<i>C. guilliermondii</i>	<i>C. guilliermondii</i>	2	0.25	36	32
H- 32092/04	2004	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	1	0.38	36	34
H- 31193/04	2004	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. tropicalis</i>	1	0.38	26	24
H- 31437/04	2004	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. tropicalis</i>	8	0.38	26	26
H- 31526/04	2004	<i>Candida</i> sp.	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	16	1.5	22	20
H- 31269/04	2004	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	8	0.5	24	24
H- 33339/04	2004	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	1	0.25	34	34
H- 3222/05	2005	<i>Candida</i> sp.	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	2	0.38	31	26
H- 30413/05	2005	<i>C. glabrata</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	2	6	21	15
H- 3845/05	2005	<i>C. guilliermondii</i>	<i>C. guilliermondii</i>	<i>C. guilliermondii</i>	2	0.38	34	26
H- 30917/05	2005	<i>C. lusitaniae</i>	<i>C. lusitaniae</i>	<i>C. lusitaniae</i>	1	0.5	27	26

ANEXO A (continua)

Entrada	Ano	Identificação			Testes de Sensibilidade ao Fluconazol*			
		Manual (IB)	Mista (FMB)	Semi-automatizada (Vitek)	Microdiluição (µg/mL)	Etest® (µg/mL)	DD 24h (mm)	DD 48h (mm)
H- 2516/05	2005	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	1	0.25	36	18
H- 4070/05	2005	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	1	0.19	37	36
H- 3611/05	2005	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	8	4	17	14
H- 4652/05	2005	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	2	0.25	29	0
H- 2298/05	2005	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	1	0.05	25	0
H- 30273/05	2005	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	0.12	0.38	30	26
H- 3887/05	2005	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	0.25	0.025	36	0
H- 30924/05	2005	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	1	1,5	29	6
H- 4760/05	2005	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	0.25	0.75	31	32
H- 4270/05	2005	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	0.25	0.38	0	0
H- 30959/05	2005	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	1	0.25	26	25
H- 2521/05	2005	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	1	0.25	34	26
H- 3549/05	2005	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	2	0.25	24	6
H- 3338/05	2005	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	0.25	1,0	28	30
H- 30919/05	2005	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. lusitaniae</i>	<i>C. lusitaniae</i>	1	0.5	23	25
H- 65/06	2006	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	0.5	0.125	40	38
H- 1571/06	2006	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	0.12	0,25	0	0
H- 2498/06	2006	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. tropicalis</i>	4	0.075	24	20
H- 1936/06	2006	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	0.25	0.5	18	0
H- 4869/06	2006	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	0.25	0.25	33	30
H- 2739/06	2006	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	1	0.25	30	30

ANEXO A (continua)

Entrada	Ano	Identificação			Testes de Sensibilidade ao Fluconazol*			
		Manual (IB)	Mista (FMB)	Semi-automatizada (Vitek)	Microdiluição (µg/mL)	Etest® (µg/mL)	DD 24h (mm)	DD 48h (mm)
H- 3838/06	2006	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	0.25	0.38	32	30
H- 5332/06	2006	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	0.5	0.125	27	0
H- 2343/06	2006	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	2	0.125	30	34
H- 2471/06	2006	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. tropicalis</i>	8	0.38	0	0
H- 5480/06	2006	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. tropicalis</i>	1	0.5	25	22
H- 3220/06	2006	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	0.12	0.38	30	32
H- 782/06	2006	<i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i>	16	3	20	0
H- 5580/06	2006	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	2	0.094	35	26
H- 4630/06	2006	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	1	0.25	26	22
H- 2750/06	2006	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	1	0.125	34	38
H- 2681/06	2006	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	0.25	0.5	28	26
H- 5666/06	2006	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	1	0.125	36	34
H- 4720/06	2006	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	0.25	0.38	0	0
H- 3564/06	2006	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	0.5	0,5	22	0
H- 2428/06	2006	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. tropicalis</i>	2	0.5	0	0
H- 40/06	2006	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	1	0.5	26	20
H- 174/06	2006	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	1	0.19	30	22
H- 806/06	2006	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	2	0.5	30	26

4

5

6

ANEXO A (continua)

Controle ATCC	22019	4	1	30	26
Controle ATCC	6258	32	32	10	6

*Pontos de corte (CLSI, 2005): Microdiluição e Etest®: ≤ 8 µg/mL, sensível; 16 a 32 µg/mL, Sensibilidade Dose Dependente; ≥ 64 µg/mL, Resistente. Disco-difusão: ≤ 14 mm, resistente; 15-18 mm, moderadamente sensível; 19 mm, sensível.

MIC90 (Microdiluição em caldo): 8 µg/mL; MIC50: 2 µg/mL.

MIC90 (Etest®): 2 µg/mL; MIC50: 0,38 µg/mL.

1 ANEXO B - Dados microbiológicos dos 98 casos de candidemia analisados

Amostra	Ano	RG	Identificação Manual (IB)	Identificação Mista (FMB)	Identificação semi-automatizada (Vitek)	Micro-diluição		Etest®		DD 24h		DD 48h	
H- 2484/00	2000	412255	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	1	S	0.75	S	30	S	26	S
H- 827/00	2000	79373	<i>Candida</i> sp.	Levedura	<i>C. albicans</i>	8	S	1.5	S	40	S	40	S
H- 179/00	2000	387115	<i>Candida</i> sp.	Levedura	<i>C. tropicalis</i>	8	S	6	S	32	S	32	S
H- 2278/00	2000	410780	<i>C. parapsilosis</i>	Levedura	<i>C. parapsilosis</i>	4	S	12	S	18	I	16	I
H- 2961/01	2001	276520	<i>C. albicans</i>	Levedura	<i>C. albicans</i>	0.25	S	0.75	S	36	S	36	S
H- 2880/01	2001	432955	<i>Candida</i> sp.	<i>Candida</i> sp.	<i>C. parapsilosis</i>	2	S	1	S	34	S	30	S
H- 2976/01	2001	433644	<i>Candida</i> sp.	Levedura	<i>C. neoformans</i>	2	S	1.5	S	34	S	32	S
H- 2876/01	2001	432813	<i>Candida</i> sp.	<i>Candida</i> sp.	<i>C. albicans</i>	2	S	1.5	S	38	S	36	S
H- 1153/01	2001	413961	<i>C. lusitaniae</i>	<i>Candida</i> sp.	<i>C. lusitaniae</i>	2	S	1.5	S	32	S	32	S
H- 1223/01	2001	422020	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	1	S	2	S	32	S	30	S
H- 1759/01	2001	426296	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. guilliermondii</i>	<i>C. parapsilosis</i> 80%	1	S	2	S	18	I	18	I
H- 2964/01	2001	433747	<i>Candida</i> sp.	Levedura	<i>C. albicans</i>	4	S	2	S	38	S	38	S
H- 1062/01	2001	412780	<i>Candida</i> sp.	Levedura	<i>C. albicans</i>	4	S	2	S	30	S	30	S
H- 1060/01	2001	422086	<i>Candida</i> sp.	Levedura	<i>C. albicans</i>	2	S	3	S	32	S	32	S
H- 2174/01	2001	428890	<i>Candida</i> sp.	<i>C. albicans</i>	<i>C. parapsilosis</i>	8	S	4	S	20	S	18	I
H- 1573/02	2002	256952	<i>C. albicans</i>	Levedura	<i>C. albicans</i>	8	S	0.13	S	40	S	40	S
H- 1562/02	2002	407930	<i>C. albicans</i>	Levedura	<i>C. albicans</i>	4	S	0.25	S	34	S	34	S
H- 917/02	2002	384184	<i>C. parapsilosis</i>	Levedura	<i>C. parapsilosis</i>	0.5	S	0.38	S	40	S	40	S
H- 194/02	2002	434059	<i>C. parapsilosis</i>	<i>Candida</i> sp.	<i>C. parapsilosis</i>	2	S	0.38	S	40	S	40	S
H- 1628/02	2002	442815	<i>C. parapsilosis</i>	<i>Candida</i> sp.	<i>C. parapsilosis</i>	2	S	0.5	S	34	S	30	S

ANEXO B - Dados microbiológicos dos 98 casos de candidemia analisados (continua)

Amostra	Ano	RG	Identificação Manual (IB)	Identificação Mista (FMB)	Identificação semi-automatizada (Vitek)	Micro-diluição		Etest®		DD 24h		DD 48h	
H- 1522/02	2002	439144	<i>Candida</i> sp.	<i>Candida</i> sp.	<i>C. parapsilosis</i>	2	S	0.5	S	40	S	38	S
H- 1663/02	2002	440190	<i>C. parapsilosis</i>	Levedura	<i>C. parapsilosis</i>	2	S	0.5	S	34	S	32	S
H- 2269/02	2002	210741	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	16	SDD	1.5	S	38	S	38	S
H- 1526/02	2002	441514	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	>64	R	1.5	S	34	S	30	S
H- 1549/02	2002	8268	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	4	S	2	S	30	S	30	S
H- 1074/02	2002	385352	<i>C. albicans</i>	Levedura	<i>C. albicans</i>	4	S	2	S	36	S	36	S
H- 2524/02	2002	445128	<i>C. guilliermondii</i>	Levedura	47% <i>C. guill</i> / 52% <i>C. fam.</i>	8	S	3	S	22	S	20	S
H- 611/02	2002	436563	<i>C. glabrata</i>	Levedura	<i>C. glabrata</i>	16	SDD	32	SDD	30	S	24	S
H- 272/03	2003	455114	<i>C. parapsilosis</i>	Levedura	<i>C. parapsilosis</i>	1	S	0.25	S	24	S	26	S
H- 31181/03	2003	461095	<i>C. parapsilosis</i>	Levedura	<i>C. parapsilosis</i>	2	S	0.25	S	36	S	34	S
H- 35751/03	2003	473440	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. parapsilosis</i>	0.25	S	0.38	S	34	S	30	S
H- 35749/03	2003	455231	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	2	S	0.38	S	30	S	24	S
H- 194/03	2003	454228	<i>C. parapsilosis</i>	Levedura	<i>C. parapsilosis</i>	2	S	0.38	S	34	S	34	S
H- 32415/03	2003	447910	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. tropicalis</i>	>64	R	0.38	S	26	S	24	S
H- 35821/03	2003	191827	<i>C. albicans</i>	Levedura	<i>C. albicans</i>	0.25	S	0.5	S	34	S	32	S
H- 415/03	2003	3462	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	16	SDD	0.5	S	42	S	42	S
H- 32202/03	2003	17340	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	1	S	0.75	S	24	S	22	S
H- 32424/03	2003	159058	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	>64	R	1	S	32	S	32	S
H- 31063/03	2003	459808	<i>C. parapsilosis</i>	Levedura	<i>C. parapsilosis</i>	8	S	1.5	S	24	S	22	S

ANEXO B - Dados microbiológicos dos 98 casos de candidemia analisados (continua)

Amostra	Ano	RG	Identificação Manual (IB)	Identificação Mista (FMB)	Identificação semi-automatizada (Vitek)	Micro-diluição		Etest®		DD 24h		DD 48h	
H- 489/03	2003	443160	<i>C. glabrata</i>	Levedura	<i>C. glabrata</i>	32	SDD	16	SDD	22	S	18	I
H- 32859/04	2004	421424	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	0.25	S	0.25	S	32	S	28	S
H- 33339/04	2004	483333	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	1	S	0.25	S	34	S	34	S
H- 31562/04	2004	348101	<i>C. parapsilosis</i>	Levedura	<i>C. parapsilosis</i>	2	S	0.25	S	26	S	22	S
H- 32675/04	2004	485380	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	2	S	0.25	S	32	S	30	S
H- 33712/04	2004	490069	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	2	S	0.25	S	36	S	32	S
H- 31235/04	2004	280016	<i>C. guilliermondii</i>	<i>C. guilliermondii</i>	<i>C. guilliermondii</i>	2	S	0.25	S	36	S	32	S
H- 32092/04	2004	481696	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	1	S	0.38	S	36	S	34	S
H- 31193/04	2004	476721	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. tropicalis</i>	1	S	0.38	S	26	S	24	S
H- 30448/04	2004	475539	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	4	S	0.38	S	36	S	28	S
H- 31781/04	2004	480804	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	4	S	0.38	S	40	S	38	S
H- 31437/04	2004	457547	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. tropicalis</i>	8	S	0.38	S	26	S	26	S
H- 32353/04	2004	98028-5	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	0.12	S	0.5	S	34	S	34	S
H- 31269/04	2004	476454	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	8	S	0.5	S	24	S	24	S
H- 31526/04	2004	202171	<i>Candida</i> sp.	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	16	SDD	1.5	S	22	S	20	S
H- 31777/04	2004	480046	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	1	S	4	S	32	S	30	S
H- 3887/05	2005	457547	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	0.25	S	0.03	S	36	S	0	R
H- 2298/05	2005	504475	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	1	S	0.05	S	25	S	0	R
H- 4070/05	2005	510820	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	1	S	0.19	S	37	S	36	S
H- 2516/05	2005	504836	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	1	S	0.25	S	36	S	18	I
H- 30959/05	2005	391169	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	1	S	0.25	S	26	S	25	S

ANEXO B - Dados microbiológicos dos 98 casos de candidemia analisados (continua)

Amostra	Ano	RG	Identificação Manual (IB)	Identificação Mista (FMB)	Identificação semi-automatizada (Vitek)	Micro-diluição		Etest®		DD 24h		DD 48h	
H- 2521/05	2005	237634	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	1	S	0.25	S	34	S	26	S
H- 4652/05	2005	345408	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	2	S	0.25	S	29	S	0	R
H- 3549/05	2005	507054	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	2	S	0.25	S	24	S	6	R
H- 30273/05	2005	486847	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	0.12	S	0.38	S	30	S	26	S
H- 4270/05	2005	505565	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	0.25	S	0.38	S	0	R	0	R
H- 3222/05	2005	507597	<i>Candida</i> sp.	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	2	S	0.38	S	31	S	26	S
H- 3845/05	2005	462045	<i>C. guilliermondii</i>	<i>C. guilliermondii</i>	<i>C. guilliermondii</i>	2	S	0.38	S	34	S	26	S
H- 30917/05	2005	496511	<i>C. lusitaniae</i>	<i>C. lusitaniae</i>	<i>C. lusitaniae</i>	1	S	0.5	S	27	S	26	S
H- 30919/05	2005	496470	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. lusitaniae</i>	<i>C. lusitaniae</i>	1	S	0.5	S	23	S	25	S
H- 4760/05	2005	72869	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	0.25	S	0.75	S	31	S	32	S
H- 3338/05	2005	508059	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	0.25	S	1	S	28	S	30	S
H- 30924/05	2005	397383	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	1	S	1.5	S	29	S	6	R
H- 3611/05	2005	508627	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	8	S	4	S	17	I	14	R
H- 30413/05	2005	494609	<i>C. glabrata</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	2	S	6	S	21	S	15	I
H- 2498/06	2006	9022	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. tropicalis</i>	4	S	0.08	S	24	S	20	S
H- 5580/06	2006	340252	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	2	S	0.09	S	35	S	26	S
H- 65/06	2006	514112	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	0.5	S	0.13	S	40	S	38	S
H- 5332/06	2006	532169	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	0.5	S	0.13	S	27	S	0	R
H- 2750/06	2006	522458	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	1	S	0.13	S	34	S	38	S
H- 5666/06	2006	531334	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	1	S	0.13	S	36	S	34	S
H- 2343/06	2006	522254	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	2	S	0.13	S	30	S	34	S

ANEXO B - Dados microbiológicos dos 98 casos de candidemia analisados (continua)

Amostra	Ano	RG	Identificação Manual (IB)	Identificação Mista (FMB)	Identificação semi-automatizada (Vitek)	Micro-diluição		Etest®		DD 24h		DD 48h	
H- 174/06	2006	90266	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	1	S	0.19	S	30	S	22	S
H- 1571/06	2006	518308	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	0.12	S	0.25	S	0	R	0	R
H- 4869/06	2006	228974	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	0.25	S	0.25	S	33	S	30	S
H- 2739/06	2006	246825	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	1	S	0.25	S	30	S	30	S
H- 4630/06	2006	528824	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	1	S	0.25	S	26	S	22	S
H- 3220/06	2006	16370	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	0.12	S	0.38	S	30	S	32	S
H- 3838/06	2006	51708	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	0.25	S	0.38	S	32	S	30	S
H- 4720/06	2006	522563	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	0.25	S	0.38	S	0	R	0	R
H- 2471/06	2006	522453	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. tropicalis</i>	8	S	0.38	S	0	R	0	R
H- 1936/06	2006	488326	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	0.25	S	0.5	S	18	I	0	R
H- 2681/06	2006	113481	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	0.25	S	0.5	S	28	S	26	S
H- 3564/06	2006	263375	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	0.5	S	0.5	S	22	S	0	R
H- 5480/06	2006	160959	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. tropicalis</i>	1	S	0.5	S	25	S	22	S
H- 40/06	2006	112180	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	1	S	0.5	S	26	S	20	S
H- 2428/06	2006	522643	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. tropicalis</i>	2	S	0.5	S	0	R	0	R
H- 806/06	2006	515869	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	2	S	0.5	S	30	S	26	S
H- 782/06	2006	516255	<i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i>	16	SDD	3	S	20	S	0	R

1
2
3
4

ANEXO B - Dados microbiológicos dos 98 casos de candidemia analisados (continua)

1

Controle ATCC	22019	4	1	30	26
Controle ATCC	6258	32	32	10	6

*Pontos de corte (CLSI, 2005): Microdiluição e Etest®: ≤ 8 µg/mL, sensível; 16 a 32 µg/mL, Sensibilidade Dose Dependente; ≥ 64 µg/mL, Resistente. Disco-difusão: ≤ 14 mm, resistente; 15-18 mm, moderadamente sensível; 19 mm, sensível.

MIC90 (Microdiluição em caldo): 8 µg/mL; MIC50: 2 µg/mL

MIC90 (Etest®): 2 µg/mL; MIC50: 0,38 µg/mL

2

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](#)