

Ana Caroline Akeme Yamamoto

Aspectos epidemiológicos e características fenotípicas de leveduras do gênero *Candida* isoladas de pacientes internados em hospitais universitários de Cuiabá – MT, Brasil

**Universidade Federal de Mato Grosso
Faculdade de Ciências Médicas
Programa de Pós-Graduação
Mestrado em Ciências da Saúde
Área de Concentração: Doenças Infecciosas e Tropicais**

**Cuiabá – Mato Grosso
2010**

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

**Universidade Federal de Mato Grosso
Faculdade de Ciências Médicas
Programa de Pós-Graduação
Mestrado em Ciências da Saúde
Área de Concentração: Doenças Infecciosas e Tropicais**

**Aspectos epidemiológicos e características fenotípicas de leveduras do
gênero *Candida* isoladas de pacientes internados em hospitais
universitários de Cuiabá – MT, Brasil**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Federal de Mato Grosso, como pré-requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Ana Caroline Akeme Yamamoto

Orientadora: Profa. Dra. Rosane Christine Hahn

**Cuiabá – Mato Grosso
2010**

UFMT
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO

Reitora
Dr. Maria Lúcia Cavalli Neder

Vice-Reitor
Prof. Dr. Francisco José Dutra Souto

Pró-Reitora de Pós-Graduação
Dra. Leny Caselli Anzai

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Coordenador
Prof. Dr. Cor Jesús Fernandes Fontes

Vice-Coordenadora
Profa. Dra. Rosane Christine Hahn

COLEGIADO DO MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. Dr. Cor Jesús Fernandes Fontes (Presidente)
Profa. Dra. Rosane Christine Hahn
Prof. Dr. José Eduardo Aguilar Nascimento
Prof. Dr. Domingos Tabajara de Oliveira Martins
Prof. Dr. Sebastião Freitas de Medeiros
Mestranda Suélen Iara Guirra Rosa (Representante discente)

FICHA CATALOGRÁFICA

Y19a Yamamoto, Ana Caroline Akeme
Aspectos epidemiológicos e características fenotípicas de leveduras do gênero *Candida* isoladas de pacientes internados em hospitais universitários de Cuiabá – MT, Brasil / Ana Caroline Akeme Yamamoto. – 2010.
x, 92 f. : il. ; color. ; 30 cm.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Rosane Christine Hahn.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Mato Grosso, Faculdade de Ciências Médicas, Pós-graduação em Ciências da Saúde, Área de Concentração: Doenças Infecciosas e Tropicais, 2010.
Bibliografia: f. 75-85.
Inclui anexo.

1. Infecção hospitalar fúngica. 2. Infecções fúngicas – Hospitais – Exposições de risco. 3. Candidíase. I. Título.

CDU – 616-002.828:615.478.1

Ficha elaborada por: Rosângela Aparecida Vicente Söhn – CRB-1/931

“O homem erudito é um descobridor de fatos que já existem, mas o homem sábio é um criador de valores que não existem e que ele faz existir”.

Albert Einstein

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese à minha família (meus pais PEDRO e ELIZETE, minha irmã ALINE) por sempre me apoiarem e acreditarem em mim e em meus sonhos.

Ao meu noivo RODRIGO por todo amor, compreensão e afeto.

À minha orientadora Profª. Dra. ROSANE CHRISTINE HAHN.

AGRADECIMENTOS

DEUS por sempre se fazer presente em minha vida, guiando meus passos e ajudando a vencer todos os obstáculos.

Aos meus pais, ELIZETE NUNES YAMAMOTO e PEDRO MUNEO YAMAMOTO, que me deram a vida e me ensinaram a vivê-la com dignidade, não bastaria um obrigado. A vocês, que iluminaram os caminhos obscuros com afeto e dedicação para que eu trilhasse sem medo e cheia de esperanças, não bastaria um muito obrigado. A vocês, que se doaram inteiros e renunciaram aos seus sonhos, para que, muitas vezes, pudesse realizar os meus, meu muito obrigado, amo muito vocês.

A minha querida irmã ALINE HARUME YAMAMOTO e meu amado noivo RODRIGO ROCHA SILVA por todo amor, força, compreensão, amizade, carinho e confiança, amo muito vocês também.

Dedico especial agradecimento à Dra. ROSANE CHRISTINE HAHN, orientadora dedicada e que com sabedoria soube dirigir meus passos e os pensamentos para o alcance do meu objetivo.

Ao Programa de Pós-Graduação da faculdade de Ciências Médicas da UFMT, pela oportunidade de participar de tão conceituado Mestrado.

Aos responsáveis e funcionários dos Hospitais Universitários, Geral e Júlio Müller (HGU, HUJM), que fizeram possível a realização deste trabalho.

Ao Laboratório de Investigação (LI/UFMT), que muito contribuiu com sua estrutura e pessoal para execução deste trabalho.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela bolsa de mestrado concedida.

A todos os professores das disciplinas da Pós-Graduação, por todo empenho e conhecimento adquirido, especialmente ao Dr. COR JESUS FERNANDES FONTES.

Aos meus amigos e eternos parceiros JANAÍNA V.R.S. AMADIO, MSc. LUCIANA BASILI DIAS, ÉVELIN RODRIGUES MARTINS e MSc. DINIZ PEREIRA LEITE Jr.

A TOMOKO TADANO, pela amizade e pelo imenso empenho e zelo com os isolados provenientes do HUJM.

Aos meus queridos amigos e colegas do mestrado TERUMI, MARIANA, LAURA, FÁBIO, MSc. OLIVIA, MSc. KATHERINE, MSc. SARA, NAIANA, ÁUREA, MSc. MARCONDES, FRANCISCO KENNEDY, meu muito obrigada.

Aos meus queridos técnicos, NILSON, MARTA, GEVANIL, NICOLE e ACY, que muito me ensinaram, contribuíram e ajudaram neste trabalho.

A minha querida chefe MSc. ILZA MARTHA DE SOUZA e sua maravilhosa secretária PAULA por acreditar e ajudar quando mais necessitei.

Aos meus queridos tios MANOEL LINO, ELIANE HELOÍSA, KIYOKO YAMAMOTO, REGINA MORIYA e OSVALDO MORIYA.

Aos meus queridos primos ARIANE N. DA SILVA, V. Ex.^a ENAILE LAURA DA SILVA e MSc. LEONAM LAURO DA SILVA, pelo apoio e incentivo.

Aos meus cunhados e sogros, principalmente, VALDIRENE DA SILVA, RENATO ROCHA SILVA, que tanto torceram e contribuíram para meu sucesso

A minha amiga ELIZABETH CARLOTO FALBOTA, pelo carinho, compreensão e amizade a mim concedidos.

A minha amiga VERÔNICA HIRATA por sempre me ajudar e pela paciência em atender aos meus pedidos.

Ao meu irmãozinho PEDRO PAULO e a sua tia JULIETA "JUJU" por sempre me ajudarem quando necessitei.

Meus sinceros agradecimentos aos pacientes, personagem anônimo principal, que em tudo contribuíram para a realização deste trabalho.

A todas as outras pessoas que me ajudaram direta ou indiretamente para realização deste trabalho.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AIDS** - Síndrome da imunodeficiência humana
AMB - Anfotericina B
ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APHA - American Public Health Association
Azóis - Agentes antifúngicos sintéticos
Céls/mm³ - Células por milímetros cúbicos
CEP - Comitê de Ética em Pesquisa
CIM - Concentração inibitória mínima
C. albicans - *Candida albicans*
C. dubliniensis - *Candida dubliniensis*
C. glabrata - *Candida glabrata*
C. guilliermondii - *Candida guilliermondii*
C. parapsilosis - *Candida parapsilosis*
C. tropicalis - *Candida tropicalis*
C. krusei - *Candida krusei*
CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute
C° - Graus Celsius
DP - Desvio padrão
EUA - Estados Unidos da América
FCM - Faculdade de Ciências Médicas
GAL - Galactose
GLI - Glicose
GO - Ginecologia e obstetrícia
HUJM - Hospital Universitário Júlio Müller
HGU - Hospital Geral Universitário
HIV - Vírus da imunodeficiência humana
IC - Intervalo de confiança
IgA - Imunoglobulina A
IH - Infecção hospitalar
IHF - Infecção hospitalar fúngica
IL - Interleucina
ISC - Infecção de sítio cirúrgico
ITU - Infecção do trato urinário
Kg - Kilograma
KH₂PO₄ - Fosfato de potássio monobásico
LAC - Lactose
L - Litro
LBA - Lavado broncoalveolar
LI - Laboratório de Investigação
MAL - Maltose
MEL - Melibiose

mg - Miligrama
MgSO₄.7H₂O - Sulfato de magnésio hepta hidratado
mL - Mililitro
mm - Milímetro
mol - Quantidade de matéria
MS - Ministério da saúde
NCCLS - Committee for Clinical Laboratory Standards
NP - Nutrição parenteral
OMS - Organização Mundial de Saúde
PCR - Reação em cadeia de polimerase
pH - Potencial hidrogeniônico
RAF - Rafinose
RAPD - Randomly amplified polymorphic DNA
RN - Recém-nascido
SAC - Sacarose
SNC - Sistema nervoso central
TGI - Trato gastrointestinal
TRE - Trealose
TB - Tuberculose
TMO - Transplante de medula óssea
TNF - Fator de necrose tumoral
TU - Trato urinário
UFC - Unidade formadora de colônias
UTI - Unidade de terapia intensiva
UFMT - Universidade Federal de Mato Grosso
XIL - Xilose
µg - Micrograma
µg/mL - Microgramas por mililitro

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Plaqueamento de colônias em meio CHROMagar	46
FIGURA 2 – Aspecto micromorfológico de <i>C. albicans</i>	47
FIGURA 3 – Aspecto micromorfológico de <i>C. parapsilosis</i>	47
FIGURA 4 – Aspecto micromorfológico de <i>C. tropicalis</i>	48
FIGURA 5 – Aspecto micromorfológico de <i>C. glabrata</i>	48
FIGURA 6 – Aspecto micromorfológico de <i>C. krusei</i>	48
FIGURA 7 – Distribuição com relação ao sexo dos pacientes com infecção hospitalar por leveduras do gênero <i>Candida</i> nos hospitais universitários de Cuiabá - MT, 2008 - 2009.....	53
FIGURA 8 – Frequência do uso de 5 ou mais antibióticos pelos pacientes internados com infecção hospitalar por leveduras do gênero <i>Candida</i> nos hospitais universitários de Cuiabá - MT, 2008 - 2009.....	59
FIGURA 9 – Frequência das espécies de leveduras do gênero <i>Candida</i> em amostras biológicas de pacientes com diagnóstico de IH por leveduras do gênero <i>Candida</i> internados nos hospitais universitários de Cuiabá-MT, 2008 – 2009.....	61
FIGURA 10 – Distribuição das espécies de leveduras do gênero <i>Candida</i> identificadas em hemoculturas de pacientes com IH por leveduras do gênero <i>Candida</i> dos hospitais universitários de Cuiabá - MT, 2008 - 2009.....	61
FIGURA 11 – Distribuição das espécies de leveduras do gênero <i>Candida</i> identificadas em amostras de urina dos pacientes com IH por leveduras do gênero <i>Candida</i> hospitais universitários de Cuiabá - MT, 2008 - 2009.....	62
FIGURA 12 – Distribuição das espécies de leveduras do gênero <i>Candida</i> identificadas em outros espécimes clínicos coletadas de pacientes com IH por leveduras do gênero <i>Candida</i> nos hospitais universitários de Cuiabá - MT, 2008-2009.....	63
FIGURA 13 – Distribuição das espécies de leveduras do gênero <i>Candida</i> identificadas nos pacientes com IH por leveduras do gênero <i>Candida</i> por unidade de internação em pacientes internados nos hospitais universitários de Cuiabá - MT, 2008 - 2009.....	64

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Distribuição dos casos de infecção hospitalar por leveduras do gênero <i>Candida</i> , segundo o local de internação nos hospitais universitários de Cuiabá - MT, 2008 - 2009.....	51
TABELA 2 – Distribuição dos espécimes clínicos examinados de pacientes com infecção hospitalar por leveduras do gênero <i>Candida</i> , nos hospitais universitários de Cuiabá - MT, 2008 - 2009.	52
TABELA 3 – Distribuição dos casos de infecção hospitalar por leveduras do gênero <i>Candida</i> por faixa etária em pacientes dos hospitais universitários de Cuiabá - MT, 2008 - 2009.	53
TABELA 4 – Frequência de co-morbidades entre os pacientes com infecção hospitalar por leveduras do gênero <i>Candida</i> internados nos hospitais universitários de Cuiabá-MT, 2008 - 2009.....	54
TABELA 5 – Frequência dos sistemas acometidos por neoplasia dos pacientes com infecção hospitalar por leveduras do gênero <i>Candida</i> internados nos hospitais universitários de Cuiabá-MT, 2008 – 2009.....	55
TABELA 6 – Exposições de risco observadas entre os 91 pacientes com infecção hospitalar por leveduras do gênero <i>Candida</i> internados nos hospitais universitários de Cuiabá-MT, 2008-2009.....	56
TABELA 7 – Distribuição do tempo de internação, em dias, dos pacientes com infecção hospitalar por leveduras do gênero <i>Candida</i> dos hospitais universitários de Cuiabá-MT, 2008 - 2009.....	57
TABELA 8 – Frequência dos tipos de cirurgias a que foram submetidos os pacientes com infecção hospitalar por leveduras do gênero <i>Candida</i> nos hospitais universitários de Cuiabá-MT, 2008 – 2009.....	57
TABELA 9 – Frequência das classes dos antibióticos mais utilizados pelos pacientes com infecção hospitalar por leveduras do gênero <i>Candida</i> internados nos hospitais universitários de Cuiabá – MT, 2008 – 2009.....	58
TABELA 10 – Frequência dos antifúngicos mais utilizados pelos pacientes internados nos hospitais universitários de Cuiabá – MT, 2008 – 2009.....	59
TABELA 11 – Frequência de candidemia em 91 pacientes com IH por leveduras do gênero <i>Candida</i> e associação com exposições de risco nos hospitais universitários de Cuiabá – MT, 2008 - 2009.....	60

TABELA 12 – Frequência de candidúria em 91 pacientes com IH por leveduras do gênero <i>Candida</i> e associação com exposições de risco nos hospitais universitários de Cuiabá – MT, 2008 – 2009.....	60
--	----

SUMÁRIO

1 RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA	1
2 REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1 HISTÓRICO DA INFECÇÃO HOSPITALAR	3
2.2 DEFINIÇÕES DE INFECÇÃO HOSPITALAR	5
2.2.1 Infecção nosocomial	5
2.2.2 Infecção comunitária	5
2.3 CADEIA EPIDEMIOLÓGICA	6
2.4 ORIGENS DAS INFECÇÕES HOSPITALARES FÚNGICAS	6
2.4.1 Origem endógena ou intrínseca	6
2.4.2 Origem exógena ou extrínseca	6
2.5 LEVEDURAS DO GÊNERO CANDIDA	7
2.5.1 Principais espécies de leveduras do gênero Candida de interesse clínico	7
2.5.1.1 <i>Candida albicans</i> (Robin) Berkhout, 1923	8
2.5.1.2 <i>Candida tropicalis</i> (Castellani) Berkhout, 1923	9
2.5.1.3 <i>Candida glabrata</i> (Anderson) Meyer <i>et</i> Yarrow	10
2.5.1.4 Complexo <i>psilosis</i> (Ashford) Langeron <i>et</i> Talice 1959	11
2.5.1.5 <i>Candida krusei</i> (Castellani) Berkhout 1923	12
2.5.1.6 <i>Candida lusitaniae</i> van Uden <i>et</i> do Carmo-Sousa 1959	12
2.5.1.7 <i>Candida dubliniensis</i> Sullivan <i>et al</i> 1995	13
2.5.1.8 <i>Candida guilliermondii</i> (Castellani) Langeron <i>et</i> Guerra 1938	13
2.5.1.9 <i>Candida rugosa</i>	14
2.5.1.10 <i>Candida inconspicua</i> e <i>Candida norvergensis</i> (Dietrichson) van Uden <i>et</i> Farinha ex van Uden <i>et</i> Buckley	14
2.6 EXPOSIÇÕES DE RISCO PARA IH POR LEVEDURAS DO GÊNERO CANDIDA	15
2.6.1 Colonização	15
2.6.2 Doença de base	16
2.6.3 Uso de cateter venoso central	17
2.6.4 Uso de outros cateteres	18
2.6.5 Uso de sonda vesical ou sondas urinárias	19
2.6.6 Procedimentos invasivos	20
2.6.7 Tempo de internação	20
2.6.8 Unidade de terapia intensiva	21
2.6.9 Neutropenia	21
2.6.10 AIDS	22
2.6.11 Desnutrição	22
2.6.12 Nutrição parenteral	23
2.6.13 Nutrição enteral	24
2.6.14 Ventilação mecânica e entubação	25
2.6.15 Traqueostomia	25
2.6.16 Cirurgia	26
2.6.17 Bloqueadores H₂	26

2.6.18 Múltiplas transfusões sanguíneas	27
2.6.19 RN de baixo peso e prematuridade	28
2.6.20 Corticosteróides	29
2.6.21 Imunossuppressores	29
2.6.22 Antibióticos de amplo espectro	30
2.6.23 Uso prévio de antifúngico	30
2.6.24 Idade	31
2.6.25 Anormalidades do trato urinário	32
2.6.26 Sexo feminino	32
2.6.27 <i>Diabetes mellitus</i>	33
2.6.28 Hemodiálise	33
2.6.29 Azotemia	33
2.7 INFECÇÕES SISTÊMICAS POR LEVEDURAS DO GÊNERO CANDIDA	34
2.7.1 Candidemia.....	34
2.7.2 Infecções por <i>Candida spp</i> no trato urinário	35
2.7.3 Infecções por leveduras do gênero <i>Candida</i> em outros sítios	36
2.8 OUTRAS LEVEDURAS	37
2.9 TERAPIAS PREEMPTIVA, EMPÍRICA E PROFILAXIA	38
2.10 RESISTÊNCIA AO FLUCONAZOL E A ANFOTERICINA B	39
3 OBJETIVOS	42
3.1 OBJETIVO GERAL	42
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	42
4 MÉTODO	43
4.1 TIPO DE ESTUDO E SELEÇÃO DOS PACIENTES	43
4.2 PERFIL DAS UNIDADES HOSPITALARES AVALIADAS	43
4.3 DEFINIÇÃO DE CASO DE IH POR LEVEDURAS DO GÊNERO CANDIDA.....	44
4.4 ASPECTOS ÉTICOS	44
4.5 ISOLAMENTO DE COLÔNIAS FÚNGICAS	45
4.6 IDENTIFICAÇÃO DAS AMOSTRAS DE LEVEDURAS DO GÊNERO CANDIDA	45
4.6.1 Avaliação da pureza das colônias	45
4.6.2 Prova do tubo germinativo	46
4.6.3 Microcultivo	46
4.6.4 Provas bioquímicas (Zimograma e Auxanograma)	49
4.7 ANÁLISE DOS RESULTADOS	50
5 RESULTADOS	51
5.1 INFECÇÃO HOSPITALAR NAS INSTITUIÇÕES AVALIADAS	51
5.2 ESPÉCIMES CLÍNICOS AVALIADOS.....	52
5.3 CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES COM INFECÇÃO HOSPITALAR POR LEVEDURAS DO GÊNERO CANDIDA	52
5.3.1 Perfil demográfico dos pacientes	52
5.3.2 Doenças de base e exposições de risco associados	54
5.4 IDENTIFICAÇÃO DAS ESPÉCIES	60
6 DISCUSSÃO	65
7 CONCLUSÕES	74

8 REFERÊNCIAS	74
9 APÊNDICES	86
10 ANEXOS	91

RESUMO

As infecções fúngicas emergem como uma das maiores causas de doenças humanas, especialmente entre os pacientes imunocomprometidos e hospitalizados com sérias doenças de base. Dos pacientes hospitalizados, 8% podem adquirir uma infecção hospitalar fúngica, cuja mortalidade costuma ser alta (40% a 60%), principalmente nas unidades de terapia intensiva adulta e neonatal. A grande maioria das infecções fúngicas é causada por leveduras do gênero *Candida* (78,3%), sendo *Candida albicans* a mais prevalente. No entanto, é perceptível um aumento nas infecções por espécies não *albicans*. Essas leveduras são consideradas patógenos de destaque nestas infecções nosocomiais, principalmente por serem constituintes da microbiota de indivíduos hígidos e poderem ser encontradas disseminadas no meio ambiente. Considerando-se a relevância do assunto, foram avaliados 91 pacientes internados nos hospitais universitários de Cuiabá-MT, com diagnóstico clínico e laboratorial de infecção hospitalar fúngica, no período compreendido entre março de 2008 a novembro de 2009, quanto aos dados demográficos, doenças de base, exposições de risco e frequência de espécies. Os 91 pacientes avaliados representaram uma proporção de IH por leveduras do gênero *Candida* igual a 4,4%; uma mortalidade proporcional de 14,4 % e letalidade de 53,8%. A idade dos pacientes variou de 29 dias a 82 anos, com uma média de 37,5 anos. Destes, 41% eram adultos entre 45 anos a 74 anos e 23% eram crianças com menos de um ano de idade. Em relação às doenças de base mais relevantes 11% dos pacientes apresentaram doença do trato gastrointestinal e hipertensão arterial sistêmica; 10,5% neoplasias, com um maior acometimento do sistema gastrointestinal seguido do geniturinário e sanguíneo. Dentre os recém-nascidos a prematuridade e o baixo peso ao nascer foram as exposições de risco mais importantes. Nos adultos as exposições de risco mais relevantes foram: o uso de antibióticos e procedimentos invasivos (uso de cateteres, sondas vesical/urinária, ventilação mecânica e cirurgia), bloqueadores H₂, múltiplas transfusões sanguíneas, tempo de internação ≥ 21 dias e dieta enteral. As UTIs adulto (41%) e neonatal (25%) foram aquelas que contribuíram como o maior número de isolados referentes às infecções hospitalares por leveduras do gênero *Candida*. Dos 110 espécimes clínicos avaliados (urina, sangue, líquidos biológicos, secreções e lavado broncoalveolar) e dispositivo hospitalar (ponta de cateter), a espécie *C. albicans* foi a mais frequente em casos de candidemia e candidúria e *C. tropicalis* foi ligeiramente a mais prevalente entre os outros espécimes clínicos avaliados seguidos de *C. albicans* e *C. parapsilosis*. Foi observado neste estudo que *C. albicans* foi a espécie mais frequente em candidíases, em concordância com os dados da literatura. Foi observado também que as exposições de risco aumentaram a susceptibilidade do paciente hospitalizado a adquirir uma infecção hospitalar por leveduras do gênero *Candida*.

Palavra chaves: Infecção hospitalar fúngica, exposições de risco, *Candida* spp.

ABSTRACT

Fungal infections are emerging as a major cause of human disease, especially among immunocompromised and hospitalized patients with serious underlying disease. Of hospitalized patients, 8% may acquire a hospital fungal infection, whose mortality is usually high (40% to 60%), mainly in adult and neonatal intensive care units. The vast majority of fungal infections are caused by *Candida* genus yeasts (78,3%), *Candida albicans* being the most prevalent. However, it is noticeable the increase of infections caused by *non-albicans* species. These yeasts are considered prominent pathogens in nosocomial infections, mainly because they are constituents of healthy individuals microbiota and can be found scattered in the environment. Considering the relevance of the issue, we evaluated 91 patients admitted to university hospitals in Cuiabá – MT with clinical and laboratory diagnosis of hospital fungal infection comprising the period from march 2008 to november 2009, considering demographics, underlying diseases, risk factors and frequency of species. The 91 patients evaluated, we represent a proportional hospital infection by *Candida* yeasts genus of 4,4%; a proportional mortality of 14,4% and lethality rate of 53,8%. The patients' ages ranged from 29 days to 82 years with an average of 37,5 years, 41% of the patients were adults between 45 years to 74 years and 23% were children under one year old. Regarding the most relevant underlying diseases, 11% of patients had gastrointestinal tract disease and hypertension, 10,5% neoplasms, with a greater involvement of the gastrointestinal tract, followed by genitourinary and blood. Among newborns, prematurity and low birth weight was the most important exposure risk. In adults the most relevant exposure risk were: the use of antibiotics and invasive procedures (catheters, bladder/urinary probes, mechanical ventilation, and surgery), H₂ blockers, multiple blood transfusions, stay length of ≥ 21 days and enteral nutrition. The ICUs adult (41%) and neonatal (25%) were those who contributed to the largest number of isolates related to hospital infections by *Candida* yeasts genus. From 110 clinical specimens evaluated (urine, blood, body fluids, secretions and bronchoalveolar lavage) and device hospital (catheter tip), the species *C. albicans* was the most frequent in cases of candidemia and candiduria, and *C. tropicalis* was slightly more prevalent among the other evaluated clinical specimens, followed by *C. albicans* and *C. parapsilosis*. We observed in this study that *C. albicans* was the species most frequent in candidiasis, in agreement with literature data. We also observed that the exposures risk increased the susceptibility of hospitalized patients of acquiring a nosocomial infection by *Candida* yeasts genus.

Key-words: Hospital fungal infection, exposures risk, *Candida* spp.

1 RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA

As infecções hospitalares ou infecções nosocomiais são as mais frequentes e importantes complicações ocorridas em pacientes hospitalizados. São infecções adquiridas após a admissão do paciente e que se manifestem durante a internação ou após a alta, quando puderem ser relacionadas com a internação ou procedimentos hospitalares (BRASIL, 1998).

Dos pacientes hospitalizados, 8% podem adquirir uma infecção hospitalar fúngica. Esta, constitui uma causa crescente de morbidade e mortalidade nas unidades hospitalares de todo o mundo. O tempo de permanência dos pacientes nos hospitais é ampliado, conseqüentemente aumentando o custo do tratamento e favorecendo a menor disponibilidade dos leitos hospitalares públicos além de interromper a vida produtiva do indivíduo (ANDRADE & ANGERAMI, 1999; PAULA *et al*, 2007; MALUCHE & SANTOS, 2008).

Os avanços na terapêutica e nas técnicas invasivas para diagnóstico têm permitido um aumento da população de imunocomprometidos e estes são submetidos a procedimentos invasivos, antibióticos de amplo espectro e outros fatores de risco predisponentes para aquisição de infecções severas. Esses mesmos fatores de risco mudaram o espectro dos patógenos que causam infecções sistêmicas, a favor da emergência de infecções fúngicas (VINCENT *et al*, 1998; MORETTI, 2007; PFALLER & DIEKEMA, 2007).

A grande maioria das infecções fúngicas é causada por leveduras do gênero *Candida*, as quais são consideradas patógenos de destaque nestas infecções nosocomiais, principalmente por serem constituintes da microbiota de indivíduos hígidos e encontradas disseminadas no meio ambiente. Porém em condições diversas, pode haver translocação e proliferação do patógeno por meio do trato gastrointestinal para outros sítios anatômicos, ocasionando uma infecção por via endógena. No entanto, infecções por via exógena podem ocorrer por meio do contato das mãos dos profissionais de saúde na manipulação dos pacientes e dos dispositivos hospitalares invasivos utilizados por estes (COLOMBO, 2007; PAULA *et al*, 2007; HAHN, *et al*, 2008; VIDIGAL & SVIDZINSKI, 2009).

A identificação de espécie de leveduras do gênero *Candida* nos últimos anos, tem se mostrado relevante, principalmente para obtenção de dados sobre a epidemiologia desses patógenos nas unidades hospitalares e para direcionar o tratamento antifúngico. Ultimamente nota-se uma ascensão mundial de outras espécies de leveduras do gênero *Candida*, frente à hegemonia de *C. albicans* como agente etiológico mais comumente identificado (COLOMBO & GUIMARÃES, 2003; COLOMBO *et al*, 2006; HAHN *et al*, 2008).

No Estado de Mato Grosso existe apenas um trabalho referente ao esclarecimento de infecções hospitalares de origem fúngica. Portanto, este trabalho teve como proposta continuar a investigação e o monitoramento de casos confirmados de IHF, nos hospitais universitários em Cuiabá – MT. Vale ressaltar que no contexto do cenário nacional, os dados obtidos constituem ferramentas importantes para o conhecimento do perfil epidemiológico destas unidades hospitalares.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 HISTÓRICO DA INFECÇÃO HOSPITALAR

Por séculos, as pessoas que adoeciam eram isoladas em locais sombrios, úmidos, sem iluminação natural e principalmente sem cuidados higiênicos e dietéticos. Neste contexto, destacam-se os sanatórios para pacientes com hanseníase, na Idade Média, os quais facilitavam a difusão de doenças transmissíveis. Foi ainda na Idade Média, que se iniciaram as suspeitas de que algo “sólido” pudesse transmitir doenças de um indivíduo para o outro, situando-se a origem das infecções hospitalares nesse período. A medicina medieval também desenvolveu a farmacologia; a construção de hospitais em larga escala; o desenvolvimento da idéia de contágio, acompanhada da criação de instituições especializadas em doenças transmissíveis; medidas pioneiras de saúde pública como a quarentena e o isolamento; além da introdução do ensino médico nas universidades, ou seja, os pilares da medicina moderna (ANDRADE & ANGERAMI, 1999; FERNANDES *et al*, 2000; FONTANA, 2006).

Em 1546, o médico italiano Francastoro defendia a teoria de que certas doenças se transmitiam através de corpúsculos, “sementes da moléstia” sendo que essas sementes transitavam de um corpo para o outro através do contato direto ou através de roupas e objetos. Descreveu o mecanismo de transmissão das doenças infecciosas, de três modos: por contato direto (pelo simples contato, como na escabiose e tuberculose), indireto (pelos fômites, como roupas e objetos e por transmissão à distância) e sem contato direto e sem fômites (como na peste e na varíola) (FERNANDES *et al*, 2000; FONTANA, 2006).

O holandês Anton Van Leeuwenhoek descobriu em 1663 o microscópio, e identificou pelo uso deste instrumento, “espíritos do demônio”, futuramente chamados de bactérias, lançando com isso as bases da bacteriologia (FONTANA, 2006).

Com o passar do tempo, apesar de não se dispor ainda dos conhecimentos microbiológicos, percebeu-se a associação entre hospitalização e infecção. A expressão “hospitalismo” surgiu, para designar as patologias adquiridas no hospital (ANDRADE & ANGERAMI, 1999; FONTANA, 2006).

Sobretudo no século XVIII, ocorreram transformações que possibilitaram aos hospitais o exercício de uma ação terapêutica mais efetiva, em comparação as épocas anteriores, questionando sobre as condições insalubres, a promiscuidade e a mistura dos corpos em camas coletivas, o que favorecia toda ordem de contágio. A partir desse século foi observado o início das práticas de controle da transmissão das doenças contagiosas.

Mudando a concepção de hospital de um local onde as pessoas eram internadas para morrerem, para um local de cura e medicalização (ANDRADE & ANGERAMI, 1999).

Semmelweis, em 1847, tornou a lavagem das mãos com água clorada compulsória, para todos os médicos, estudantes de medicina e enfermagem, reduzindo a mortalidade materna por febre puerperal de 12,2% para 2,4%, logo no primeiro mês de intervenção (ANDRADE & ANGERAMI, 1999; COUTO *et al*, 1999; BRASIL, 2000a; FERNANDES *et al*, 2000).

Em relação à situação de insalubridade dentro dos hospitais, observa-se persistência até a metade do século XIX, quando foram delineadas modificações neste cenário devido à bacteriologia de Louis Pasteur e os conceitos de assepsia de Joseph Lister. Em 1865, preocupado com a possibilidade de infecção nas suas cirurgias, Lister pulverizava ácido fênico no ar da sala cirúrgica (substância bastante irritante para o paciente e seus assistentes), passando posteriormente, a investir na lavagem das mãos, desinfecção de instrumentais e campos cirúrgicos (ANDRADE & ANGERAMI, 1999; COUTO *et al*, 1999; FERNANDES *et al*, 2000; FONTANA, 2006).

Foi ainda no século XIX que Von Pettenkoffer, mostrou a existência da susceptibilidade individual e a influência do ambiente para o desenvolvimento das doenças. Afirmava que, além da teoria microbiana, haveriam outros fatores para a instalação de um processo infeccioso, tais como: o agente, o hospedeiro e o meio ambiente (FONTANA, 2006).

A enfermeira Florence Nightingale (1820-1910), no final do século XIX, destacou-se por utilizar a limpeza, o isolamento, à individualização do cuidado, dieta adequada, diminuição do número de leitos por enfermagem e a diminuição da circulação de pessoas estranhas ao serviço, como forma de reduzir os efeitos negativos do meio hospitalar sobre o paciente. Ela empenhou-se no sentido de estimular a observância da cadeia asséptica, preocupando-se em evitar a propagação das infecções, ou seja, reduzir as agressões microbiológicas ao organismo dos pacientes (ANDRADE & ANGERAMI, 1999; COUTO *et al*, 1999; FERNANDES *et al*, 2000; FONTANA, 2006).

Esses investimentos, acrescidos das conquistas no campo da microbiologia, para o controle da contaminação ambiental, tornaram-se uma constante, e visavam possibilitar êxito nas intervenções médicas criando um mundo “asséptico”. O estabelecimento do conceito das infecções adquiridas nos hospitais possibilitou a implementação de intervenções que objetivam o controle dessa problemática (ANDRADE & ANGERAMI, 1999; FONTANA, 2006).

No Brasil, devido à grande importância das infecções hospitalares, houve a primeira intervenção do governo com a emissão da Portaria nº196 de 24 de junho de 1983, pelo Ministério da Saúde que recomendava a todos os hospitais do país a manterem uma Comissão de Controle Infecção Hospitalar (CCIH) independentemente da natureza da entidade mantenedora. A Lei Federal 9.431 de 06/01/97 instituiu a obrigatoriedade da existência da CCIH e do Programa de Controle de Infecções Hospitalares (PCIH), definido como um conjunto de ações desenvolvidas deliberada e sistematicamente, tendo como objetivo a redução máxima possível da incidência e gravidade das infecções nosocomiais. Já em 13/05/98, o Ministério da Saúde editou a Portaria 2.616/98, com diretrizes e normas para a execução destas ações, adequando as à nova legislação (ANDRADE & ANGERAMI, 1999; COUTO *et al*, 1999; BRASIL, 2000a).

2.2 DEFINIÇÕES DE INFECÇÃO HOSPITALAR

2.2.1 Infecção nosocomial

No Brasil a infecção hospitalar institucional ou nosocomial, é definida como toda aquela infecção adquirida após admissão do paciente em um hospital, e que se manifeste durante a internação ou após a alta, quando puder ser relacionada com a internação ou com os procedimentos hospitalares, conforme a Portaria nº 2616 de 12 de maio de 1998 (BRASIL, 1998).

2.2.2 Infecção comunitária

Não será IH e sim infecção comunitária (IC) quando, toda infecção constatada ou em incubação no ato de admissão do paciente, desde que não relacionada com internação anterior no mesmo hospital. Também é comunitária a infecção que está associada com complicação ou extensão da infecção já presente na admissão, a menos que haja troca de microrganismos com sinais ou sintomas fortemente sugestivos da aquisição de nova infecção. A infecção em RN, cuja aquisição foi por via transplacentária evidenciando-se após o nascimento (exemplo: herpes simples, toxoplasmose, rubéola, citomegalovirose, sífilis e AIDS), será considerada IC, assim como as infecções em RN associadas com bolsa rota superior a 24 horas (BRASIL, 1998).

2.3 CADEIA EPIDEMIOLÓGICA

A cadeia epidemiológica é composta de seis elos: agente infectante; reservatórios ou fontes; vias de eliminação; transmissão; penetração; e hospedeiro susceptível (LESER *et al*, 1985; SOUNIS, 1985; BRACHMAN, 1992; BENENSON & CHIN, 1995; PALMER *et al*, 1996).

2.4 ORIGENS DAS INFECÇÕES HOSPITALARES FÚNGICAS

A infecção é caracterizada como um desequilíbrio no sistema parasita fungo - hospedeiro - ambiente, devido ao aumento da patogenicidade do parasita em relação aos mecanismos de defesa do hospedeiro, ou pela diminuição da capacidade normal de defesa anti-infecciosa do hospedeiro, em relação à patogenicidade normal do parasita (ANDRADE & ANGERAMI, 1999).

2.4.1 Origem endógena ou intrínseca

A infecção hospitalar fúngica pode ser de origem endógena ou intrínseca, relacionadas com o paciente/hospedeiro, cujos microrganismos são provenientes da própria microbiota (pele, nariz, trato gastrointestinal), com proliferação ou mudança do sítio da levedura, induzidas por algum fator predisponente (tipo e gravidade da doença de base, condição nutricional, idade, uso de drogas imunossupressoras, virulência, entre outras) do hospedeiro ou do fungo (FRIDKIN & JARVIS, 1995; ANDRADE & ANGERAMI, 1999; PAULA *et al*, 2007; DICKSON, 2009).

2.4.2 Origem exógena ou extrínseca

IHF de origem exógena ou extrínseca está relacionada ao meio ambiente inanimado (superfícies, cateteres, sondas, sistemas de climatização hospitalar), agressões ao hospedeiro (procedimentos invasivos) e a qualidade do cuidado dispensado ao paciente pela equipe de saúde (mãos dos profissionais de saúde), na qual os fungos chegam ao paciente a partir dessas fontes externas (FRIDKIN & JARVIS, 1995; ANDRADE & ANGERAMI, 1999; PAULA *et al*, 2007; DICKSON, 2009).

2.5 LEVEDURAS DO GÊNERO CANDIDA

Segundo Kwon-Chung & Bennet (1992), as leveduras do gênero *Candida* pertencem ao filo Deuteromycota, a classe Blastomycetes, ordem Cryptococcales, família Cryptococcaceae. O gênero *Candida* compreende cerca de 200 espécies, porém somente 17 delas estão relacionadas com micoses humanas e são importantes agentes de infecção em pacientes hospitalizados, tanto de origem comunitária como nosocomial. As leveduras são estruturas somáticas globosas, ovais ou alongadas, reproduzindo-se por brotamento ou cissiparidade, sendo que algumas vezes as gêmulas formam cadeias de células alongadas, denominadas pseudo-hifas, com constrições no local dos septos. Desta forma, as leveduras do gênero *Candida* produzem pseudo-hifas e hifas verdadeiras, dependendo das condições de crescimento. Apresentam-se como colônias glabras, sendo suas texturas cremosas, membranosas e úmidas, não formando hifas aéreas que são características das colônias dos fungos filamentosos. A maioria destas leveduras não apresenta forma sexuada conhecida, apresentam a formação de pseudo-micélio e/ou micélio verdadeiro, sendo determinada a espécie através da análise de suas características micromorfológicas e perfil bioquímico (KWON-CHUNG & BENNET, 1992; SIDRIM & MOREIRA, 1999; LACAZ *et al*, 2002; MELHEM, 2004; LÓPEZ *et al*, 2005; COLOMBO, 2007).

2.5.1 Principais espécies de leveduras do gênero *Candida* de interesse clínico

As principais espécies de leveduras do gênero *Candida* de interesse clínico são: *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida guilliermondii*, *Candida lusitaniae*. Porém, devido aos crescentes casos de doenças superficiais e invasivas relacionadas a espécies emergentes tem sido isoladas *Candida dubliniensis*, *Candida kefyr*, *Candida rugosa*, *Candida famata*, *Candida utilis*, *Candida lipolytica*, *Candida norvergensis* entre outras. Devido às peculiaridades apresentadas por diferentes espécies de *Candida* spp, a identificação da levedura ao nível de espécie tem importante relevância clínica e epidemiológica (COLOMBO, 2003; COLOMBO, 2007).

2.5.1.1 *Candida albicans* (Robin) Berkhout, 1923

Candida albicans era conhecida por várias denominações; Kreger-Van Rij (1984), listou cerca de 100 sinônimos. É um fungo micélio-leveduriforme, que ao exame microscópico direto, mostra blastoconídios globosos ou ovais, com e sem brotamento, hifas e pseudohifas, com constrictões junto aos septos hialinos. Constituinte da microbiota humana, *C. albicans* é encontrada normalmente no trato gastrointestinal e no genital feminino. É a espécie mais freqüentemente isolada em infecções superficiais e invasivas em diferentes sítios anatômicos e também em casuísticas de todas as partes do mundo. De 2 a 15% dos doentes colonizados por esta espécie desenvolvem candidíase disseminada quase sempre de origem endógena, sobretudo em pacientes com processos infecciosos que não receberam quimioterapia prévia. A mortalidade por candidemia tendo *C. albicans* como agente causador é de 79%. Nos Estados Unidos (EUA), *Candida albicans* é o sétimo agente de infecção nosocomial mais comumente isolado, o que corresponde a 5% de todas as infecções nosocomiais, e permanece como a espécie que mais causa candidíase invasiva no mundo todo, ou seja, 66% de todas as leveduras do gênero *Candida*. Porém, nota-se um declínio no isolamento de *Candida albicans* e ascensão de outras espécies não albicans. De todos os sítios de infecção o mais acometido é o trato urinário 14,4%. *C. albicans* está relacionada a 40 a 65% dos fungos isolados em casos de candidúria. Possui um potencial patogênico bastante conhecido, sendo capaz de invadir tecidos e evadir da fagocitose, devido a um arsenal amplo de fatores de virulência, que se manifestam em infecções em tecidos profundos. Podemos citar as proteinases, esterases, proteases aspárticas secretoras, a termotolerância significativa, a capacidade de aderência às superfícies das células dos hospedeiros, o dimorfismo com produção de estruturas filamentosas que auxiliam na invasão tissular, a produção de tubo germinativo e fosfolipases. Esta última enzima é capaz de catalisar a hidrólise de fosfolipídios que é o maior componente das membranas celulares, facilitando a penetração na célula. Silva *et al* (2007), ao analisar 100 isolados provenientes de crianças com candidúria em um hospital público de São Paulo (1999-2004), obteve alta atividade de fosfolipase, observada em *C. albicans* (82%) em comparação a espécies não-albicans (40%). *Candida albicans* é naturalmente sensível a todas as drogas antifúngicas de uso sistêmico, porém casos de resistência adquirida a azólicos são descritos em pacientes que tiveram um contato prolongado com estes medicamentos. A pressão seletiva por exposição a agentes antimicrobianos tópicos ou sistêmicos, pode alterar a microbiota colonizante, subsequentemente, favorecendo outros organismos responsáveis por infecções invasivas. A

profilaxia com fluconazol em pacientes transplantados tem se mostrado efetiva na redução da incidência de infecções fúngicas e na mortalidade geral. Porém, essa mesma profilaxia pode ter sido responsável pelo aumento no número de infecções por *Candida* não-*albicans* (RIPPON, 1988; KWON-CHUNG & BENNET, 1992; TRICK & JARVIS, 1998; SALAS *et al*, 2000; CANTÓN *et al*, 2001; LACAZ *et al*, 2002; COLOMBO & GUIMARÃES, 2003; MADERGAN *et al*, 2006; PFALLER & DIEKEMA, 2007; SILVA *et al*, 2007).

2.5.1.2 *Candida tropicalis* (Castellani) Berkhout, 1923

Possui importante potencial biológico como agente oportunista em pacientes neutropênicos, com supressão da microbiota bacteriana devido ao uso de antimicrobianos, com danos na mucosa gastrintestinal e em candidemia por neoplasias malignas; sendo maior a frequência em leucemias e menor em tumores sólidos. Sua capacidade invasora é maior que de *C. albicans* e considera-se que entre 50 - 60% dos colonizados por *C. tropicalis* desenvolvem candidíase invasora. O isolamento de *C. tropicalis* em pacientes com leucemia ou doenças malignas linforeticulares deve ser considerado mais significativo do que o isolamento de *C. albicans*, pois *C. tropicalis* é causa mais frequente de doenças disseminadas nestes pacientes. Possui abundante pseudomicélio composto de células alongadas muito ramificadas, blastoconídios isolados, junto ao micélio, ou em aglomerados. Algumas cepas de *C. tropicalis* produzem clamidoconídios, especialmente em seu isolamento inicial, que são células globosas em “forma de pêra” na ponta das pseudohifas ou hifas verdadeiras assemelhando se a clamidósporos. Esses esporos não são regularmente produzidos, e ao contrário dos clamidósporos de *C. albicans*, eles possuem paredes finas. Nos países da América Latina, é a segunda espécie de *Candida* não *albicans* mais isolada (20%) sendo mais comum que *Candida glabrata* na região da Ásia e do Pacífico (14-21% versus 10-12%, respectivamente). Nos EUA, após a implementação da profilaxia com fluconazol em pacientes com infecção nosocomial de corrente sanguínea, houve um decréscimo na frequência de *Candida tropicalis*; esta representa apenas a quarta espécie de leveduras do gênero *Candida* mais isolada neste sítio (7%). Em uma análise genotípica de 89 amostras provenientes de sete centros médicos norte americanos foram revelados 49 tipos diferentes de DNA, isolados de um mesmo paciente. Estes eram similares genotipicamente, sugerindo que a infecção foi originada a partir da própria microbiota colonizante do paciente. Alguns isolados podem apresentar resistência ao fluconazol, mas a maioria das cepas isoladas em nosso meio é susceptível a este triazólico (RIPPON, 1988; KWON-CHUNG &

BENNET, 1992; TRICK & JARVIS, 1998; CANTÓN *et al*, 2001; LACAZ, *et al*, 2002; COLOMBO & GUIMARÃES, 2003; COLOMBO, 2007; PFALLER & DIEKEMA, 2007).

2.5.1.3 *Candida glabrata* (Anderson) Meyer *et* Yarrow

C. glabrata possui colônias que não produzem pseudohifas ou “franjas” miceliais. Forma células ovóides, que podem produzir algumas cadeias curtas ramificadas de células arredondadas. A forma mais comum de candidíase causada por *C. glabrata* é a fungemia. Essa espécie de *Candida* emerge como um importante patógeno, tornando-se a segunda ou terceira espécie mais isolada em candidemia nos EUA e na Europa, ou seja, 8 a 18%. Porém, em outros países não é comumente isolada em infecção de corrente sanguínea. Isolados clínicos de *C. glabrata*, geralmente possuem menor sensibilidade ao fluconazol. A resistência da *C. glabrata* a esta droga e a outros azólicos, tem contribuído para o aumento da colonização e infecção por este microrganismo onde os azólicos são utilizados profilaticamente. Além disso, essa relação vem sendo observada em diferentes grupos de pacientes expostos prolongadamente ao fluconazol. Além dos problemas terapêuticos com os azólicos, Pfaller & Diekema (2007), vêm documentando a menor susceptibilidade de isolados de *Candida glabrata* em relação à anfotericina B, tendo este fato sido observado em um estudo com 949 isolados clínicos com o referido patógeno. Foi constatado que 53% das amostras apresentavam CIM de anfotericina B maiores que 1µg/mL, valores estes considerados muito elevados para doses terapêuticas convencionais desse fungicida. Além disso, já havia sido descrito que infecções por *Candida glabrata* podem ocorrer em pacientes previamente expostos a anfotericina B. Outro aspecto epidemiológico importante deste patógeno é sua maior ocorrência em pacientes idosos. Há relatos mostrando que pacientes com idade superior a 60 anos não só tiveram maior risco em desenvolver fungemia por *Candida glabrata*, como também um aumento no risco de morrer por este evento. Pacientes com tumores sólidos e com doenças não-oncológicas, possuem maior risco de desenvolver infecção por *Candida glabrata* do que por câncer hematológico (RIPPON, 1988; KWON-CHUNG & BENNET, 1992; TRICK & JARVIS, 1998; SANDVEN, 2000; CANTÓN *et al*, 2001; COLOMBO & GUIMARÃES, 2003; COLOMBO, 2007).

2.5.1.4 Complexo *psilosis* (Ashford) Langeron *et* Talice 1959

É considerado desde os anos 80, um importante patógeno hospitalar de fungemias, responsável por 7% a 15% das candidemia nos EUA e Europa. Acomete principalmente crianças e recém-nascidos prematuros internados em unidades de terapia intensiva, onde a prevalência de candidemia por *Candida parapsilosis* é de 17 a 50% dos casos. Porém é a menos patogênica das espécies, com uma mortalidade de aproximadamente 30%, sendo que a mortalidade média das outras espécies é de 78%. Caracteristicamente, prolifera-se em soluções contendo glicose, possui grande capacidade de produzir biofilme e freqüentemente coloniza a pele. Estudos estabelecem uma associação entre a utilização de cateter venoso em posição central e a ocorrência de fungemia por *Candida parapsilosis*, além do incremento de fatores de risco como o uso prévio de antifúngicos e nutrição parenteral. Tamura *et al* (2007) reportaram a virulência de leveduras do gênero *Candida* isoladas de cateter venoso central e mãos de trabalhadores de um hospital. Foi constatado que *Candida parapsilosis* foi a espécie que mais expressou as enzimas proteinases e fosfolipases. Essas últimas proporcionam maior aderência às células epiteliais e, portanto maior patogenicidade. A célula leveduriforme é oval, elíptica e alongada. Já as pseudohifas possuem cadeias ramificadas e alongadas de células com grupos de blastosporos próximos ao septo, porém um grosso pseudomicélio; células gigantes também podem ser encontradas. Geralmente, isolados clínicos desta espécie são sensíveis a anfotericina B e aos triazólicos. Nos países da América Latina e Ásia *Candida parapsilosis* tem sido conhecida como a segunda principal causa de infecção invasiva em diferentes casuísticas publicadas. Em contraste às fungemias causadas por outras espécies de leveduras do gênero *Candida*, aquelas causadas por *Candida parapsilosis* são com menor freqüência associadas com colonização prévia, o que corrobora o conceito de que esta infecção é de origem exógena (RIPPON, 1988; KWON-CHUNG & BENNET, 1992; TRICK & JARVIS, 1998; CANTÓN *et al*, 2001; COLOMBO & GUIMARÃES, 2003; MEDRANO *et al*, 2006; COLOMBO, 2007; MIRANDA *et al*, 2009).

Devido a sua composição genética variável, duas novas espécies foram propostas e nomeadas de *Candida metapsilosis* e *Candida orthopsilosis*. Uma melhor caracterização do complexo - *psilosis* não só depende da epidemiologia da *Candida parapsilosis*, mas também das suspeitas de que existam diferenças nos perfis de susceptibilidade de *Candida metapsilosis* e *Candida orthopsilosis*. Na literatura existem poucos relatos da susceptibilidade as drogas dessas novas espécies de leveduras do gênero *Candida* (TAVANTI *et al*, 2005; PFALLER & DIEKEMA, 2007; GOMEZ-LOPEZ *et al*, 2008).

2.5.1.5 *Candida krusei* (Castellani) Berkhout 1923

Surge como patógeno hospitalar ocasional, em particular em pacientes portadores de doenças hematológicas malignas ou expostas a transplantes de medula óssea. Alguns autores têm relatado um aumento da fungemia por *Candida krusei*, principalmente em pacientes granulocitopênicos com câncer usando fluconazol profilático. É frequentemente encontrada colonizando o trato gastrintestinal, respiratório e urinário desses pacientes. *Candida krusei* é intrinsecamente resistente ao fluconazol, o que pode explicar o aumento das infecções nas unidades nas quais é amplo o uso deste agente antifúngico. Nos EUA, *Candida krusei* responde por 2 a 4% de todas as infecções nosocomiais no sangue. Uma alta frequência foi reportada em pacientes com câncer na Europa e nos EUA. Micromorfológicamente apresentam-se como células alongadas, arranjadas “como árvores” ou como “palitos cruzados”. Os blastoconídios são alongados e crescem em ramificações verticiladas de micélio; em algumas cepas poucos blastoconídios são produzidos (RIPPON, 1988; KWON-CHUNG & BENNET, 1992; CANTÓN *et al*, 2001; COLOMBO & GUIMARÃES, 2003; COLOMBO, 2007; PFALLER & DIEKEMA, 2007).

2.5.1.6 *Candida lusitaniae* van Uden *et do* Carmo-Sousa 1959

Candida lusitaniae foi originalmente isolada do trato digestivo de animais de sangue quente em Portugal. Desde 1979, esta espécie tem sido conhecida como colonizante e causadora de infecções oportunistas em pacientes humanos. A associação clínica de *C. lusitaniae* é mais frequente com espécimes de sangue, urina e com o trato respiratório. Suas pseudohifas formam pequenas cadeias de blastosporos. A mais significativa diferença entre *C. lusitaniae* e outras espécies de *Candida* é que esta produz um teleomorfo, *Clavispora* spp. É uma levedura raramente isolada, quando isolada é de provável aquisição endógena, é pouco frequente como causador de doenças invasivas. Tem sido relatada como agente de candidemia em pacientes com imunossupressão ou que estão em unidades de terapia intensiva com múltiplos procedimentos invasivos. Resistência natural à anfotericina B foi verificada em muitos isolados, podendo ser desenvolvida também ao longo do tratamento, porém são sensíveis aos triazólicos (RIPPON, 1988; KWON-CHUNG & BENNET, 1992; CANTÓN *et al*, 2001; COLOMBO & GUIMARÃES, 2003; COLOMBO, 2007).

2.5.1.7 *Candida dubliniensis* Sullivan *et al*, 1995

Descrita por Sullivan *et al* (1995), na Irlanda como uma nova espécie, *Candida dubliniensis* foi associada primariamente com candidose oral em 17% a 35% dos pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana e que adquiriram a síndrome da imunodeficiência. As características fenotípicas são muito semelhantes à *Candida albicans*, necessitando da utilização de métodos moleculares para diferenciá-las genotipicamente. Para tanto, as mais utilizadas são: a reação em cadeia de polimerase e a amplificação randômica do DNA. Provavelmente, esta nova espécie tem estado presente na comunidade por um longo período de tempo, e tem sido identificada erroneamente como *Candida albicans*. Foi o que ocorreu com 548 isolados de *Candida albicans* do banco de leveduras do Laboratório Especial de Micologia da UNIFESP, onde 2% dessas amostras eram *Candida dubliniensis* (COLOMBO & GUIMARÃES, 2003). No Brasil e na América do Sul, são escassos os relatos sobre a epidemiologia desta emergente espécie. Sua prevalência varia entre várias regiões, sendo mais encontrada no hemisfério norte e mais raramente na América do Sul segundo alguns estudos. Aparentemente, esta levedura emergente é menos patogênica que *Candida albicans*, mas possui maior facilidade de desenvolver resistência aos azólicos, principalmente ao fluconazol. São raros os casos de doenças sistêmicas relacionadas a esta nova espécie, sendo a maior parte dos casos associados a infecções de mucosa oral (SULLIVAN *et al*, 1995; RODERO *et al*, 1998; SANO *et al*, 2000; MILAN *et al*, 2001; COLOMBO & GUIMARÃES, 2003; MARIANO *et al*, 2003).

2.5.1.8 *Candida guilliermondii* (Castellani) Langeron et Guerra 1938

Candida guilliermondii é um componente da microbiota, sendo incomum seu isolamento de pacientes como patógeno. A micromorfologia de *C. guilliermondii* apresenta-se com variável desenvolvimento de pseudomicélio, mas não de hifas verdadeiras. Geralmente, com células muito finas e curtas, às vezes com cadeias ramificadas de células pequenas, ovóides ou blastoconídios estalactóides, verticulados. Infecções invasivas por *Candida guilliermondii* são infreqüentes, mas muitos autores a reconhecem como agente emergente. São encontradas geralmente como agentes de onicomicoses e infecções cutâneas superficiais. A maioria dos casos descritos por essa espécie vem sendo relacionados à pacientes com câncer. Na América Latina, *Candida guilliermondii* e *Candida rugosa* são comumente isoladas, sendo encontradas em 3 a 5% de todas as candidemias. Há relatos da

resistência *in vitro* de isolados à anfotericina B. Yapusky *et al* (1991) relataram um pseudo-surto, em um hospital universitário, cuja duração foi de três semanas, envolvendo 14 UTIs e três berçários, com múltiplas hemoculturas positivas para *Candida guilliermondii*. Após investigação, concluíram que a contaminação ocorreu devido a agulhas banhadas por solução heparina, as quais continham leveduras na concentração de 15×10^3 ufc/mL. *Candida guilliermondii* é uma das menos virulentas das espécies de leveduras do gênero *Candida* (RIPPON, 1988; KWON-CHUNG & BENNET, 1992; COLOMBO & GUIMARÃES, 2003; MELHEM, 2004; PASQUALOTTO *et al*, 2006; PFALLER & DIEKEMA, 2007).

2.5.1.9 *Candida rugosa*

Habitualmente produz mastite bovina, raramente causa fungemia em pacientes em uso de cateter em grande parte dos países. No entanto, está relacionada a casos de fungemia em pacientes com queimaduras nos EUA e entre pacientes graves no Brasil. *Candida rugosa* tem exibido diminuída susceptibilidade para os poliênicos e fluconazol, e tem sido encontrada mais freqüentemente em culturas de sangue e urina obtidas de pacientes hospitalizados nas unidades da clínica médica e cirúrgica. Pode colonizar feridas associadas ao uso de nistatina tópica em uma unidade de queimados por cepas sensíveis a anfotericina B e resistentes a nistatina (CANTÓN *et al*, 2001; PFALLER & DIEKEMA, 2007).

2.5.1.10 *Candida inconspícua* e *Candida norvergensis* (Dietrichson) van Uden *et Farinha* ex van Uden *et* Buckley

São similares fenotipicamente a *Candida krusei*, sendo que igualmente apresentam resistência intrínseca ao fluconazol. *Candida inconspícua* é um infreqüente agente causador de candidemia, porém têm causado fungemia em pacientes infectados com o vírus HIV e em pacientes com malignidades hematológicas. É comum na Hungria, onde são mais freqüentemente isoladas no trato respiratório simples, feridas, sangue e genitais. *Candida norvergensis* tem sido encontrada em espécimes clínicos na Noruega, Holanda e Japão. Embora a maioria dos isolados sejam provenientes de espécimes respiratórios, tem também sido identificada em sangue; urina; fluido peritoneal e vaginas de mulheres grávidas (KWON-CHUNG & BENNET, 1992; CANTÓN *et al*, 2001; PFALLER & DIEKEMA, 2007).

2.6 EXPOSIÇÕES DE RISCO PARA IH POR LEVEDURAS DO GÊNERO CANDIDA

Vários processos patológicos, fisiológicos ou traumáticos podem facilitar a colonização e posterior infecção do hospedeiro, principalmente por leveduras do gênero *Candida*. Vários estudos têm identificado exposições de risco comuns para pacientes desenvolverem infecções fúngicas. Pelo fato dessas exposições de risco serem comuns a todos os pacientes hospitalizados, há dificuldades quanto à determinação de quais pacientes estão mais predispostos a desenvolver IHF. Algumas exposições atuam primariamente pela indução de imunossupressão (corticosteróides; quimioterapia; recém nascidos prematuros ou de baixo peso; desnutrição; neoplasias e neutropenia). Outras infecções podem promover primeiramente uma rota de infecção (queimaduras extensivas; uso prolongado de cateter principalmente vascular e urinário; colonização por leveduras do gênero *Candida*; transfusões repetidas; hemodiálise; cirurgia) ou exposições de risco combinadas. Além disso, o uso de agentes antimicrobianos de amplo espectro pode permitir a proliferação do fungo no trato gastrointestinal, subseqüentemente colonização da pele e entrada na corrente sanguínea via cateter venoso central. Outra rota de entrada pode ser por translocação do patógeno colonizador do trato gastrintestinal do paciente diretamente para a corrente sanguínea. O número de agentes antimicrobianos utilizados antes da infecção, a administração de quimioterápicos, a presença prolongada de cateter venoso central ou artéria pulmonar, e hemodiálise prévia, também foram identificados como fatores de risco em análises multivariadas (HAZEN, 1995; FRIDKIN & JARVIS, 1996; CANTÓN *et al*, 2001; COLOMBO, 2007; MALUCHE & SANTOS, 2008).

2.6.1 Colonização

A microbiota permanente ou residente é praticamente constante em determinada topografia e faixa etária. Os tecidos são o habitat natural, e quando o equilíbrio é mantido, não são desencadeadas doenças, pois atuam como barreiras anti-infecciosas. A sua supressão por quaisquer motivos gera um vazio no nicho ecológico, que é prontamente preenchido por microrganismos ambientais ou de outras topografias do hospedeiro, os quais podem atuar como germes oportunistas ou até mesmo patogênicos. A microbiota não é invasiva, mas poderá ser veiculada a procedimentos hospitalares, atingindo novas topografias as quais não estão adaptadas, podendo desencadear um processo infeccioso. Mudanças na microbiota permanente podem ocorrer em pacientes hospitalizados, principalmente na faringe, pele,

vagina e intestino. Vários fatores de virulência produzidos por microrganismos promovem a colonização ou a infecção invasiva dos tecidos do hospedeiro. Os fatores mais investigados são aqueles relacionados com a parede celular, a adesão, e a produção de enzimas extracelulares proteolíticas. É sabido que a parede celular propicia o crescimento do patógeno, por meio dos receptores de ligação presentes na superfície, os quais propiciam a colonização das células, bem como dos tecidos. As enzimas proteolíticas estão envolvidas no processo de penetração do patógeno, enquanto as biomoléculas, neste caso as adesinas, conferem a capacidade patogênica de aderência às superfícies da mucosa, resultando em colonização e infecção. No início dos anos 80, postulava-se que disseminação de leveduras do gênero *Candida* da cavidade abdominal para outras partes do corpo era um acontecimento prévio para a ocorrência de candidemia, porém vários estudos têm demonstrado que a colonização é um fator de risco subsequente a infecção sistêmica. A infecção inicia-se com a entrada do patógeno pela barreira mucosa até obter acesso a corrente sanguínea. Pacientes hospitalizados, especialmente em UTIs estão expostos a fatores de risco comuns, tais como; nutrição deficiente, múltiplos traumas, hipotensão, terapia com corticosteróides, isquemia e reperfusão, que podem danificar a integridade da mucosa gastrointestinal. Anormalidades na secreção de IgA, também podem promover a translocação de patógenos através da mucosa. Alguns dos fatores que perturbam a integridade da mucosa do trato gastrintestinal, como o *status* nutricional e isquemia, também podem afetar a atividade macrofágica, deste modo, influenciando o curso clínico da infecção. Quando múltiplos sítios de colonização são detectados, o risco de infecção é aumentado. Através de estudos de genotipagem, comprovou-se que as leveduras do gênero *Candida* do local de colonização são as mesmas isoladas do local de infecção (VINCENT *et al*, 1998; BRASIL, 2000a; FERNANDES *et al*, 2000; VIDIGAL & SVIDZINSKI, 2009).

2.6.2 Doença de base

A doença de base pode favorecer a ocorrência de infecção hospitalar, por afetar os mecanismos de defesa antiinfeciosos. Pacientes com múltiplas doenças preexistentes certamente têm maior probabilidade de contrair infecções. Pacientes com queimaduras graves, além de perder a integridade epitelial, possuem na escara condições que simulam um meio de cultura para proliferação de microrganismos. Já os pacientes com acloridria gástrica perdem a barreira protetora contra invasão microbiana, dada pelo pH ácido estomacal. A desnutrição, a deficiência imunológica primária e a própria AIDS, são exemplos de doenças

que afetam os mecanismos de defesa do paciente. A obesidade é um fator de risco comprovado para infecções. A susceptibilidade é devida à irrigação local do tecido adiposo que é comprovadamente pouco vascularizado, associada à maior duração dos procedimentos cirúrgicos, trauma da parede abdominal e a maior área de contaminação. O câncer é uma doença genética que resulta de alterações em oncogenes, genes supressores de tumor e genes de estabilidade genômica (BRASIL, 2000b; ZITVOGEL *et al*, 2008).

2.6.3 Uso de cateter venoso central

Cateteres venosos centrais (CVC) são amplamente utilizados em pacientes críticos em todo o mundo, principalmente com os avanços na medicina, permitindo a monitorização hemodinâmica invasiva e o acesso para a administração de fluidos, eletrólitos, sangue, hemoderivados, medicamentos e nutrição parenteral (NOUÉR, 2007; TEMPLETON, 2008; DICKSON, 2009).

A punção da veia subclávia é geralmente considerada a mais limpa, oferecendo uma maior estabilidade para a fixação e manutenção do cateter. Em contrapartida, o acesso jugular, tem como agravante o movimento do pescoço, os pêlos da barba e a proximidade com secreções, portanto é a menos desejável. O acesso femoral é ainda menos desejável devido ao considerável movimento naquela região, pêlos pubianos e contaminação por urina ou fezes. O cateter contribui para o aumento da incidência de infecção devido às freqüentes manipulações no centro do cateter. A mínima ou nenhuma atenção às técnicas assépticas, a falta de cuidado com o tecido cutâneo do local da punção do cateter contribuem para a contaminação do dispositivo de acesso venoso central (FERNANDES *et al*, 2000; OPILLA, 2008).

Das sepses adquiridas em ambiente hospitalar grande parte delas estão relacionadas ao uso de dispositivos vasculares, o que eleva a mortalidade (10 a 20%), o tempo de permanência no hospital (elevação média de sete dias) e aumento dos custos assistenciais (podendo chegar a U\$ 40.000 por paciente em unidade de terapia intensiva). A disseminação de microorganismos de um CVC à corrente sanguínea é o resultado de um processo que envolve a contaminação do dispositivo, a adesão do microorganismo a superfície externa ou interna do cateter, sua multiplicação e posterior passagem a corrente sanguínea. Esses dispositivos intravasculares desencadeiam uma reação inflamatória, bem como a cascata de coagulação, sendo que a presença de coágulos em sua superfície favorece a adesão microbiana. Podem também apresentar rugosidades e porosidades que propiciam essa

adesão, formando uma camada de colônias de microorganismos aderentes entre si e ao dispositivo: o conhecido biofilme. A adesão microbiana é maior em cateteres de policloreto de vinila (PVC) ou polietileno e menor nos de silicone ou poliuretano. Um exemplo que ilustra essa evidência é a maior frequência de colonização por *Staphylococcus epidermidis* e *C. albicans* em dispositivos de PVC em relação aos de silicone ou poliuretano. Essa colonização ocorre a partir da própria colonização da pele do paciente (via extraluminal) ou das conexões (via intraluminal). O maior conhecimento desta patogênese propicia o direcionamento de estratégias de prevenção, para diminuir a colonização da pele do paciente (instalação e manutenção do cateter) ou das conexões (preparo de medicações). Além disso, as mãos dos profissionais de saúde podem estar associadas a qualquer uma das vias, priorizando esta medida. Outros fatores de risco interferem na colonização e infecção relacionada ao cateter. Estes fatores podem estar relacionados ao paciente ou ao próprio acesso vascular. Dentre os fatores dos pacientes, as unidades de terapia intensiva que albergam pacientes queimados, traumatizados e neonatos apresentam as maiores taxas de infecção relacionadas a cateteres vasculares. O tempo de uso e o tipo são os principais fatores de risco relacionados ao dispositivo vascular. Portanto, para alguns tipos de cateter, a troca do dispositivo deve ser realizada após certo tempo de uso. Porém, de uma maneira geral, eles devem ser retirados assim que não forem mais necessários (FERNANDES *et al*, 2000; NOUÉR, 2007; DICKSON, 2009).

2.6.4 Uso de outros cateteres

A inserção de cateteres resulta em uma interrupção da integridade da barreira cutânea (HAZEN, 1995). Outra causa da infecção pode ser contaminação ou colonização no local de inserção com a migração microbiana da pele ao longo da superfície do cateter extraluminal na corrente sanguínea (OPILLA, 2008). As taxas de infecção são menores nos cateteres venosos periféricos (0,2 infecções por 100 cateteres / dia) e maiores nos de hemodiálise (10 infecções por 100 cateteres / dia). Em relação ao local de inserção, o uso nos membros inferiores tem maior risco do que nos membros superiores, principalmente para os cateteres periféricos. Já os inseridos através de punção percutânea (0,5%) têm menor risco, do que aqueles inseridos por dissecação (6,5%). O acesso mais utilizado nas UTIs é o venoso central, responsável por cerca de 90% de todas as sepses relacionadas a dispositivos vasculares. Quando estes cateteres centrais são inseridos periféricamente (PICC) são associados à menor incidência de complicações mecânicas e infecciosas que os inseridos por

via central (0,8 versus 4,3 por 1.000 cateteres / dia), sendo utilizados com segurança por tempo prolongado. São escassos os estudos avaliando o risco de infecção em cateteres arteriais. Porém, os arteriais periféricos têm risco baixo de infecção (0,62%), assim como os venosos periféricos. A inflamação no local da inserção e o uso de guia para troca destacaram-se como fatores relacionados com a infecção. Os cateteres de hemodiálise e quimioterapia necessitam de maiores cuidados, pois, infecções nestes cateteres representam grande prejuízo a estes pacientes críticos, uma vez que pode implicar em remoção do dispositivo, quando sua permanência é fundamental para o tratamento da doença de base. Por outro lado, cateteres inseridos para quimioterapia prolongada, geralmente, são de longa permanência (semi ou totalmente implantados) e possuem menor risco de complicações infecciosas em relação aos de curta permanência (FERNANDES *et al*, 2000; NOUÉR, 2007; DICKSON, 2009).

2.6.5 Uso de sonda vesical ou sondas urinárias

Um importante mecanismo de defesa na prevenção da ITU é a manutenção do fluxo urinário desimpedido, sem obstruções. Nos pacientes sondados, a contaminação ascendente se dá por via periuretral ou pelo interior do cateter. Nos pacientes submetidos à drenagem urinária com sistema aberto, a via intraluminal, via refluxo da urina do saco coletor para o trato urinário do paciente é a forma mais comum de contaminação. Um dos principais fatores de risco para infecções urinárias em pacientes hospitalizados é a sonda vesical, que desestabiliza vários mecanismos de defesa inespecíficos, pois, a sonda vesical dilata a uretra, as glândulas periuretrais, que normalmente secretam substâncias antimicrobianas possuem seus ductos bloqueados. Além disso, o balão de retenção impede o completo esvaziamento da bexiga, o que favorece a proliferação microbiana. A sonda urinária permanece continuamente aberta possibilitando a migração microbiana pelo seu lúmen, pelo fluxo retrógrado de urina em sistemas abertos de drenagem ou mesmo pelo filme urinário que recobre sua superfície interna. Sua atuação como corpo estranho, favorece a proliferação microbiana na interface de sua superfície externa com a mucosa uretral. A grande maioria dos microrganismos que invadem o sistema de drenagem urinário origina-se da contaminação perineal pela microbiota fecal ou da transmissão cruzada provocada pela manipulação deste sistema por mãos contaminadas. Uma simples drenagem de alívio, mesmo realizada em condições assépticas, pode introduzir microrganismos da uretra para a

bexiga e produzir infecções (BRASIL, 2000b; FERNANDES *et al*, 2000; TAALAT *et al*, 2009).

O tempo de uso da sonda é fator relevante para ocorrência de infecção urinária. Dos pacientes admitidos sem infecção, 10 a 20% terão ITU após o procedimento. Este valor aumenta significativamente, para cada dia de permanência da sonda com sistema fechado de drenagem; existe um risco estimado de 3% a 10% de se contrair ITU, chegando a 50% no 15º dia e quase 100% em 30 dias. A ITU hospitalar aumenta a permanência em média de 5 a 6 dias (BRASIL, 2000b; FERNANDES *et al*, 2000; DICKSON, 2009; TAALAT *et al*, 2009).

2.6.6 Procedimentos invasivos

Procedimentos invasivos são aqueles que provocam o rompimento das barreiras naturais ou penetram em cavidades do organismo. Estruturas como a pele e mucosas possuem grande resistência à infecção, exercendo importante papel como barreira de proteção ao meio interno. Mas, quando a sua integridade é interrompida ou abre-se uma porta de entrada através da penetração dos orifícios naturais, permite-se que microrganismos da microbiota normal e outros presentes em fômites, migrem ou alcancem outros sítios, favorecendo ao desenvolvimento de um processo infeccioso. A colonização precede a infecção, e procedimentos invasivos como entubação, traqueostomia, cateteres, sondas, feridas cirúrgicas, entre outros, além de poderem carrear microrganismos, atuam quebrando as barreiras anti-infecciosas do paciente (BRASIL, 2000b; FERNANDES *et al*, 2000).

2.6.7 Tempo de internação

Quanto maior o período de internação, maior a probabilidade de aquisição de uma infecção hospitalar. O tempo médio varia entre a segunda e a terceira semana de internação. Outro fator agravante é a duração da hospitalização pré-operatória, quanto mais longa for à internação antes da cirurgia, maior será a incidência de infecção. Segundo Fernandes *et al* (2000), as taxas médias são de 1,2% para um dia de internação pré-cirúrgica, 2,1% para uma semana e 3,4% para tempo superior a duas semanas. Esses índices podem ser facilmente explicados pela aquisição da microbiota hospitalar pelo paciente, sendo que a colonização aumenta proporcionalmente ao tempo de hospitalização. Aproximadamente 60% dos pacientes internados em UTIs são colonizados por microrganismos hospitalares no quinto

dia, e praticamente 100% após o décimo dia. No caso dos RNs internados por mais de 30 dias em UTI neonatal, estes já encontram-se colonizados com microbiota patogênica. Deve-se ressaltar que a utilização de antibioticoprofilaxia cirúrgica visa somente os microrganismos comunitários, podendo não ter efeito algum sobre as cepas hospitalares que colonizam um paciente com internação prolongada (CARVALHO & MARQUES, 1999; FERNANDES *et al*, 2000).

2.6.8 Unidade de terapia intensiva

Na unidade de terapia intensiva, a frequência elevada de isolamento de agentes multirresistentes a drogas aliada ao número de vezes que o paciente é manipulado, facilita a disseminação de microrganismos. Além disso, este local acomoda pacientes graves, com doenças de base severas com risco de vida eminente, freqüentemente sobrevivendo à custa de medidas de suporte adicionais, muitas das quais promotoras de quebra de barreiras (sondas e cateteres), a fatores que debilitam a resposta imunológica (desnutrição e corticosteróides), que modificam a microbiota normal (antimicrobianos e bloqueadores H₂), associados ao maior tempo de permanência hospitalar. Outro aspecto importante são as intervenções a que estes pacientes estão expostos, a fim de monitorar e corrigir quando necessário os parâmetros fisiológicos. Para isso utiliza-se, vias de acesso para oxigenação, infusão de líquidos (medicações) e alimentação, devido a urgências, procedimentos cirúrgicos fora do centro cirúrgico são realizados, possibilitando acessos amplos a diferentes microrganismos existentes no ambiente, provenientes da microbiota do paciente, da equipe médica, da água, de nebulizadores, do ar recirculado ou contaminantes de dispositivos ou de substâncias infundidas (BRASIL, 2000b; FERNANDES *et al*, 2000).

2.6.9 Neutropenia

A quimioterapia, as doenças mieloproliferativas, o transplante de medula são fatores favorecedores e desencadeadores de neutropenia. A neutropenia associada ao tratamento de leucemia / linfoma e transplante de medula óssea é o principal fator de risco nestes pacientes, não só pela intensidade e rapidez de instalação, mas também a duração da neutropenia é importante. Em pacientes com malignidades hematológicas, as taxas de infecção hospitalar são 2,05% e 0,72%, respectivamente, para pacientes com neutropenia abaixo de 1.000 e acima de 1.000/mm³. As infecções fúngicas têm o neutrófilo como principal mediador da

imunidade inata e por isto, paciente neutropênicos são muito susceptíveis às infecções fúngicas. Os neutrófilos liberam fatores fungicidas, como substâncias oxidantes e enzimas lisossomais (FERNANDES *et al*, 2000; MUSSI-PINHATA & REGO, 2005).

2.6.10 AIDS

A síndrome da imunodeficiência adquirida é caracterizada por uma intensa imunodepressão do hospedeiro, causada pelo vírus da imunodeficiência humana, que se manifesta por uma grande variedade de sintomas e sinais clínicos. O vírus HIV pode infectar diferentes células do hospedeiro humano, tendo maior tropismo por linfócitos T, macrófagos, fibroblastos, células dendríticas, outros linfócitos, entre outras células. A evolução desta infecção é a disfunção do sistema imune, o que permite o aparecimento de neoplasias e doenças oportunistas (FERNANDES *et al*, 2000; CAVASSANI *et al*, 2002).

2.6.11 Desnutrição

A sinergia entre desnutrição e infecção é reconhecida há tempos baseando se em observações clínicas e em dados epidemiológicos. O resultado final é a potencialização de cada uma isoladamente e adicionadas entre si. A desnutrição compromete as defesas imunológicas do hospedeiro, facilitando o desenvolvimento de processos infecciosos e as infecções reiteradas comprometem o estado nutricional, tornando-se um círculo vicioso. Alterações na relação nutrição e imunidade por processo infeccioso podem favorecer a desnutrição através de infecções intestinais que alteram a absorção e a biodisponibilidade de nutrientes; do processo febril que acarreta em aumento do requerimento energético e de infecções crônicas que aumentam a glicogênese e a lipogênese, alterando o metabolismo de carboidratos, lipídeos, proteínas, níveis de micronutrientes e balanço eletrolítico, aliadas ao seqüestro de aminoácidos para a síntese de proteínas além de acarretar alterações hormonais que interferem no metabolismo de nutrientes. A desnutrição hospitalar, muitas vezes, é pouco reconhecida e nem sempre é tratada, com conseqüente aumento da morbidade e mortalidade, principalmente por infecções (OLIVEIRA *et al*, 2005).

Os prejuízos na resposta imune humana são ocasionados tanto pela deficiência quanto pelo excesso de nutrientes. Existe uma relação direta entre pior resposta imune e maior desnutrição protéico-calórica, neste caso apresenta se uma redução na concentração de lisozima, de IgA, de fatores do complemento, depressão na atividade de células T e NK. Não

somente as deficiências, mas os excessos de ferro ou ácidos graxos podem predispor a infecções bacterianas e fúngicas. O aspecto nutricional é um importante fator para infecções nosocomiais, especialmente em doenças crônicas e em pós-operatório complicado (FERNANDES *et al*, 2000; OPILLA, 2008).

2.6.12 Nutrição parenteral

As leveduras do gênero *Candida*, estão geralmente associadas ao uso de nutrição parenteral (NP). A NP é indicada para evitar a desnutrição de pacientes impossibilitados de receber nutrição adequada por via oral ou enteral. São beneficiados com este tipo de nutrição os pacientes com portadores de fístulas entéricas, vazamento anastomótico, pós-operatório da região do íleo, associação da síndrome do intestino curto com isquemia intestinal, doença de Crohn, trauma abdominal, enterite por radiação e obstrução intestinal. Vários dispositivos de acesso venoso central são utilizados para administrar NP, como os cateteres de poliuretano, percutâneo simples e duplo de silicone e cateter triplo lúmen. Cateteres inseridos no leito do paciente ou na sala de emergência podem ter um maior risco de infecção do que aqueles que são inseridos em um ambiente controlado. A infecção ocorre em 1,3% a 26,2% dos cateteres venoso central utilizado para administrar NP. As formulações de NP são susceptíveis ao crescimento microbiano, principalmente, devido a sua composição de aminoácidos, dextrose e gordura que favorecem o crescimento de bactérias e fungos. Por isso, práticas padronizadas normatizam que as preparações parenterais sejam manipuladas em sala limpa usando uma capela de fluxo laminar no intuito de minimizar a contaminação microbiana. O armazenamento adequado, refrigeração, e tempo de infusão não superior a 24 horas reduzem a chance de contaminação ou crescimento microbiano na formulação. O biofilme intraluminal começa a ser formado logo depois do dispositivo de acesso venoso central ser inserido e uma matriz mais densa é formada gradualmente ao longo do tempo. Cateteres utilizados por um longo período podem desenvolver uma camada de fibrina na ponta do cateter. Além disso, a infusão de soluções parenterais hipertônicas pode causar trombose venosa central. Coágulos próximos ou na superfície do cateter criam sítios privilegiados para a implantação de uma eventual infecção. A utilização crônica ou por um longo prazo de NP, favorece alguns patógenos causadores de infecções de corrente sanguínea, principalmente, as leveduras do gênero *Candida*, sendo as espécies mais freqüentemente isoladas nos dispositivos para infusão de NP *C. parapsilosis*, *C. glabrata* e *C. albicans* (BRASIL, 2000b; FERNANDES *et al*, 2000; OPILLA, 2008).

2.6.13 Nutrição enteral

A nutrição enteral é definida como a administração de nutrientes através do trato gastrointestinal. Habitualmente é generalizado este conceito a pacientes que recebem dieta forçada por sondas nasoenterais, nasogástricas, podendo estar localizadas em várias partes do trato digestivo. São classificadas em dois tipos: artesanais ou naturais, manipulados a partir de alimentos *in natura* e/ou industrializados, sendo o tipo o mais susceptível de contaminação. O segundo tipo relaciona-se as fórmulas preparadas totalmente pela indústria farmacêutica, em pó ou sob a forma líquida, requerendo menor manipulação pelo serviço nutricional, oferecendo maior segurança e diminuindo os riscos de contaminação (FERNANDES *et al*, 2000).

Sua composição, rica em nutrientes e o tempo de exposição à temperatura ambiente durante a administração podem propiciar o crescimento de microrganismos patogênicos promovendo um aumento do risco de infecção hospitalar. A contaminação das dietas pode ocorrer de diversas formas, pelos próprios alimentos que não são estéreis, por exposição à contaminação durante o preparo e mistura dos ingredientes, e ainda, pelos manipuladores. Sullivan *et al* (2001) confirmaram que 63% dos pacientes participantes do estudo que receberam dietas por via enteral tornaram-se colonizados pelos microrganismos isolados da própria dieta. Essa contaminação foi atribuída ao tempo em que a dieta enteral ficou exposta à temperatura ambiente durante a administração, quanto à água utilizada no preparo da mesma, uma vez que neste estudo o manipulador, a bancada e o liquidificador adotados para o preparo das dietas estavam de acordo com as recomendações da OMS e APHA. Segundo Santos *et al* (2005), a alta frequência de contaminação observada nas fórmulas enterais, pode estar relacionada aos seus constituintes; estes ingredientes tornam-se substratos favoráveis ao crescimento microbiano. Além disso, modificações ou manipulações inadequadas, antes da sua administração ao paciente, também constituem fatores potenciais de contaminação. As sondas nasogástricas de alimentação levam ao refluxo gastroesofágico e permitem a migração microbiana pela luz da sonda ou por capilaridade. Estas sondas podem ainda levar a distensão do estômago, propiciando o retorno do conteúdo gástrico à orofaringe, porém a principal complicação é a diarreia (MARTINS *et al*, 2007; MEDEIROS, 2007).

2.6.14 Ventilação mecânica e entubação

A ventilação mecânica favorece a ruptura das defesas naturais do organismo, tais como o movimento ciliar e a produção de muco. Pacientes submetidos à ventilação mecânica possuem um risco maior (3 a 21 vezes) de adquirir pneumonia, em comparação aos não submetidos. Cerca de 30 a 40% dos pacientes sob ventilação mecânica, por períodos superiores há 48 horas, desenvolvem pneumonia com alta letalidade. Este maior risco é atribuído ao transporte direto de microrganismos da orofaringe por meio do tubo endotraqueal, durante a entubação e a queda nas defesas dos pacientes graves. Após 11 horas de entubação, ocorre o desenvolvimento de uma camada aderente na superfície do tubo, altamente viscosa, formando um biofilme protetor contra os agentes antimicrobianos e aos mecanismos de defesa do hospedeiro. Além disso, pelo fato do tubo ser um corpo estranho provoca a irritação mecânica e injúria vascular do epitélio, favorecendo assim, a aderência, a proliferação de microrganismos e a colonização das vias aéreas, podendo até comprometer o trato respiratório inferior. O tubo compromete também, a deglutição, a tosse e a remoção do muco pelo *clearance* ciliar (BRASIL, 2000b; MEDEIROS, 2007).

O risco de infecção associada à ventilação mecânica invasiva varia com a faixa etária, sendo menor entre os recém-nascidos e maiores entre os adultos (BRASIL, 2000b; MEDEIROS, 2007).

2.6.15 Traqueostomia

A traqueostomia é uma operação realizada em centro cirúrgico ou na UTI, na qual é feita uma abertura na traquéia que pode ser temporária ou permanente. A presença de uma cânula ou cateter traqueal afeta os mecanismos de transporte mucociliar, importantes para remoção de secreções e partículas estranhas, prejudica a eficácia do processo da tosse, pois o fechamento da glote está impossibilitado pela presença do dispositivo invasivo. Além disso, existe risco de traumas traqueobrônquicos devido à aspiração de secreções e invasão por microrganismos presentes na parede da cânula durante este procedimento. As cânulas propiciam a concentração e o espessamento das secreções, além de facilitar a aspiração de alimentos, líquidos, secreções orais e gástricas. Essa quantidade de secreção aumentada seca rapidamente, podendo obstruir a cânula (FERNANDES *et al*, 2000).

2.6.16 Cirurgia

Dos procedimentos hospitalares, a cirurgia é peculiar, pois ao mesmo que rompe a barreira epitelial, desencadeia uma série de reações sistêmicas que propiciam o desenvolvimento do processo infeccioso, seja originária do campo operatório, de outro procedimento invasivo ou de um foco a distância. No campo operatório ocorre hipóxia, alteração do pH e deposição de fibrina. A hipóxia e a acidose dificultam a migração de neutrófilos e sua atividade fungicida. Por sua vez, a deposição de fibrina contribui com a patogênese da infecção, devido à sua habilidade em seqüestrar bactérias e afetar os mecanismos locais de defesa. A incisão cirúrgica rompe a barreira epitelial de defesa contra os microrganismos; a microvasculatura, interrompendo a chegada ao tecido de glicose, aminoácidos, e oxigênio, dificultando a retirada de dióxido de carbono, lactato e íon hidrogênio. Há uma forte associação entre tempo de cirurgia e risco de infecções cirúrgicas. O risco de infecção é proporcional à duração do ato cirúrgico. Porém, a duração da cirurgia varia de acordo com a complexidade do procedimento, por isso não há como determinar o “tempo ideal”. Além disso, a habilidade do cirurgião na técnica cirúrgica é reconhecida como um fator isolado importante na prevenção da infecção. Eventualmente, toda a equipe cirúrgica também pode ser um fator de risco, principalmente, se entre os integrantes estiverem presentes portadores de alguns patógenos específicos. Quanto maior o tempo de internação antes da cirurgia, maior será a incidência de infecção. Por isso, o estímulo às cirurgias ambulatoriais ou a internação o mais próximo possível da cirurgia têm se tornado uma medida desejável. Com relação ao paciente alguns fatores favorecem a infecção, tais como: *diabetes mellitus*; uremia; idade avançada; obesidade; desnutrição; choque; queimadura; neoplasias malignas; tratamentos imunossupressores; entre outros (COUTO, 1996; BRASIL, 2000b; MEDEIROS *et al*, 2003).

2.6.17 Bloqueadores H₂

Bloqueadores H₂ são empregados com frequência em pacientes hospitalizados para prevenir hemorragias digestivas decorrentes de lesões agudas da mucosa gástrica. Sua ação elevando o pH gástrico resulta no aumento da população local de microrganismos, sendo associada à presença de infecções hospitalares graves. A população microbiana está aumentada em pacientes submetidos a cirurgias gástricas prévias e no período pós-prandial,

portanto, se o indivíduo sofrer algum trauma com perfuração gástrica apresentará maior morbidade e mortalidade operatórias (MORAES *et al*, 1999).

Poucos microrganismos sobrevivem no ambiente estomacal na presença de ácido clorídrico, sob pH menor que 2. No entanto, quando o pH é elevado para 4 ou mais, os microrganismos tornam se capazes de se multiplicar. Isto pode ocorrer em pacientes com idade avançada, portadores de acloridria, íleo adinâmico, doenças do trato gastrointestinal alto e em pacientes que estão recebendo dieta enteral, antiácidos ou antagonistas H₂ (esses últimos empregados na prevenção da úlcera de estresse em pacientes graves). Além disso, os bloqueadores H₂ possuem um efeito adverso sobre a função dos neutrófilos *in vitro*, interferindo na capacidade dos leucócitos de realizarem a rolagem endotelial (BRASIL, 2000b; SAIMAN *et al*, 2000; MEDEIROS, 2007).

2.6.18 Múltiplas transfusões sanguíneas

A transfusão sanguínea e hemoderivados podem expor o receptor a complicações infecciosas (malária, hepatites, entre outras) como não-infecciosas (reações hemolíticas agudas – imunológicas ou não e as reações não-hemolíticas - usualmente pirogênicas ou alérgicas). Entre as complicações não-infecciosas constam as relacionadas com a imunomodulação, que podem aumentar o risco inerente à própria infecção, bem como a lesão pulmonar aguda e outras do tipo erros humanos, como a identificação incorreta de unidades de sangue - pacientes, ou erros na identificação do tipo de sangue, que causariam essas reações hemolíticas graves (FERNANDES *et al*, 2000; SILVA JÚNIOR, 2008).

Vários autores têm demonstrado a possível associação entre transfusão sanguínea ao desenvolvimento de infecções em pacientes submetidos a cirurgias por trauma abdominal, doença de Crohn, sangramentos intestinais, fraturas expostas de extremidades, cirurgias cardíacas e pacientes com queimaduras atingindo mais de 10% da superfície corpórea. A causa destas infecções seria a imunossupressão que se segue após a transfusão (FERNANDES *et al*, 2000).

Pacientes transfundidos têm uma maior mortalidade nas unidades de terapia intensiva e hospitalar; uma maior ocorrência de falências de órgãos e maior tempo de permanência na UTI. Além disso, a transfusão sanguínea está associada à infecção nosocomial e essa associação tem relação direta com o número de unidades transfundidas (quanto maior o número de unidades transfundidas maior a freqüência de infecções nosocomiais) (SILVA JÚNIOR, 2008).

2.6.19 RN de baixo peso e prematuridade

Infecção hospitalar neonatal é aquela adquirida durante a passagem pelo canal vaginal durante o parto ou após o nascimento. Os neonatos, principalmente os prematuros, são imunocomprometidos quando comparados a crianças com maior idade e adultos. A deficiência imunológica se faz notar nos seus diversos componentes (BRASIL, 2000b; FERNANDES *et al*, 2000; SAIMAN *et al*, 2000; CANTÓN *et al*, 2001; BORGES *et al*, 2009).

A pele do RN prematuro, em especial a do prematuro extremo, é imatura e ineficaz como barreira epidérmica. Durante o desenvolvimento fetal normal, o estrato córneo, o qual é responsável pela função de barreira epidérmica, somente está maduro por volta da 32^a-34^a semana de gestação. Após o nascimento há uma aceleração da maturação, até a segunda semana de vida pós-natal a pele imatura do recém-nascido de muito baixo peso é mais susceptível a rupturas, facilitando a entrada de germes. Com relação à mucosa do RN existe pouca informação a respeito da maturação do sistema imunológico fetal, sendo o componente principal desse compartimento a imunoglobulina secretória A (IgA) (BRASIL, 2000b; FERNANDES *et al*, 2000; SAIMAN *et al*, 2000; MUSSI-PINHATA & REGO, 2005).

O trato gastrointestinal também constitui uma importante barreira, porém encontra-se prejudicada no recém-nascido prematuro, pois, a acidez gástrica protetora é adversamente alterada pela alimentação praticamente contínua do recém-nascido, elevando o pH, ou ainda pelo uso de bloqueadores H₂ (FERNANDES *et al*, 2000; MUSSI-PINHATA & REGO, 2005).

Os componentes do sistema complemento importantes para ativação, quimiotaxia e a opsonização dos leucócitos, são detectados no feto precocemente durante a gestação, porém, os níveis dessas proteínas permanecem baixos até o último trimestre. Os componentes do sistema complemento, não fazem passagem transplacentária, mas o feto e o recém-nascido podem sintetizá-los, e esta capacidade aumenta com a idade gestacional (FERNANDES *et al*, 2000; MUSSI-PINHATA & REGO, 2005).

Com relação aos neutrófilos, a reserva na medula óssea de recém-nascidos é menor que na de adultos e diante de um quadro séptico, pode se exaurir rapidamente. Nos recém-nascidos com menos de 32 semanas de idade gestacional, essa reserva é de aproximadamente 20% do pool dos recém-nascidos a termo e adultos. Por isso, nesses prematuros extremos, a ocorrência de neutropenia durante o curso de uma infecção geralmente é devido à exaustão

das reservas medulares. Os recém-nascidos prematuros possuem também, menor atividade de células NK (natural killer) do que recém-nascidos a termo, assim como menor quantidade de células (BRASIL, 2000b; FERNANDES *et al*, 2000; SAIMAN *et al*, 2000; MUSSI-PINHATA & REGO, 2005).

As fontes para aquisição de patógenos nos RN são: a mãe, a equipe de saúde, o ambiente e os objetos inanimados. O contato, direto ou indireto, é o mecanismo mais comum e importante de transmissão de microorganismos. Este contato pode ser paciente a paciente (alocação dos RN em condições não adequadas), funcionário a paciente e ambiente/objetos contaminados a paciente. Os fluidos contaminados (sangue e hemoderivados, soluções de nutrição parenterais, leite materno, fórmulas lácteas, medicações, entre outros) podem ser veículos para colonização e/ou infecção do RN (BRASIL, 2000b; BORGES *et al*, 2009).

2.6.20 Corticosteróides

O uso de corticosteróides pode predispor a candidemia, quer por suprimir a função de neutrófilos e macrófagos ou aumentando a carga de colonização no intestino (NUCCI & COLOMBO, 2002).

Os corticosteróides possuem poderosos efeitos antiinflamatórios e imunossupressores, inibindo as manifestações iniciais e tardias da inflamação, além dos estágios posteriores de cicatrização e reparo das feridas e reações proliferativas da inflamação crônica. Afetam todos os tipos de reações inflamatórias, sejam causadas por patógenos invasores, estímulos químicos ou físicos ou por respostas imunes inadequadamente desenvolvidas (hipersensibilidade, doenças auto-imunes) (DAMIANI *et al*, 2001; RANG *et al*, 2001).

2.6.21 Imunossupressores

Promovem uma redução na proteção da barreira mucosa do trato gastrintestinal e uma atenuação das funções das células imunes. Medicamentos imunossupressores e quimioterápicos antineoplásicos, podem afetar resposta do hospedeiro aos agentes infecciosos por diversos mecanismos (HAZEN, 1995; MEDEIROS, 2007).

Os agentes imunossupressores atuam, principalmente, na fase de indução da resposta imunológica, reduzindo a proliferação dos linfócitos, mas também podem inibir certos aspectos da fase efetora. São utilizados na terapia das doenças auto-imunes e na

prevenção e/ou tratamento da rejeição aos transplantes. Devido à redução das respostas imunes, ocasionam uma menor resposta do hospedeiro às infecções fúngicas e também facilitam o aparecimento de células malignas (HAZEN, 1995; RANG *et al*, 2001; MEDEIROS, 2007).

2.6.22 Antibióticos de amplo espectro

Os antibióticos de amplo espectro promovem a supressão da microbiota intestinal, favorecendo a proliferação de leveduras do gênero *Candida* dentro do trato gastrointestinal, o que constitui uma pré-condição para infecção sistêmica. O uso de antibióticos emerge como um fator de risco em todos os estudos de candidemia. A classe e o número de antibióticos, tais como; as cefalosporinas de terceira geração, vancomicina e carbapenêmicos podem predispor à infecções por *Candida* spp, principalmente em hospedeiros imunocomprometidos. Em estudos demonstrando a relação entre uso de antibióticos e supressão da microbiota normal do trato gastrointestinal humano foi observado o aumento da população de leveduras no intestino e o decréscimo do número de anaeróbios recuperados a partir de amostras de fezes após o tratamento. Uma maior evidência remete que o tratamento com cefalosporinas, em particular ceftriaxona, está mais comumente relacionada ao crescimento de *Candida* spp em relação ao uso de aminoglicosídeos ou imipenem. Os antibióticos associados a um maior risco em desenvolver infecções de corrente sanguínea foram a vancomicina e os antibióticos com atividade contra organismos anaeróbicos, incluindo as combinações de imipenem; metronidazol; clindamicina e penicilinas de espectro estendido com inibidores de β -lactamase (ticarcilina e clavulonato; piperacilina e tazobactam e ampicilina e sulbactam) (VINCENT *et al*, 1998; BLUMBERG, 2001).

As cefalosporina de terceira geração induzem resistência através da indução da produção de β -lactamases, quando administradas para o tratamento de determinadas bactérias entéricas Gram-negativas que possuem gen ampC (grupo I da classificação de Bush das β -lactamases) (HAZEN, 1995; CUNHA & DIAS, 2007).

2.6.23 Uso prévio de antifúngico

O uso empírico de cobertura antifúngica deve ser recomendado para um grupo seletivo de pacientes quando há suspeita de fungemia. A escolha do antifúngico depende da gravidade do quadro séptico do paciente, da função renal (*clearance* de creatinina reduzido)

e da possibilidade de *Candida* não-albicans resistente ou com susceptibilidade dose dependente ao fluconazol, como é o caso de *C. krusei* e *C. glabrata*, respectivamente. Alguns autores atribuem ao uso prévio de fluconazol o aparecimento de cepas resistentes a este antifúngico. Porém, evidências recomendam o início empírico de anfotericina B para candidemia suspeita em pacientes hemodinamicamente instáveis ou que tenham recebido terapia prévia e prolongada com fluconazol. Para os pacientes estáveis hemodinamicamente, que não receberam previamente este antifúngico, o uso empírico de fluconazol é adequado. Mas, se o paciente estiver instável e apresentar contra-indicações ao uso da anfotericina B deoxicolato, como insuficiência renal, a caspofungina passa a ser uma opção empírica mais adequada (BLUMBERG, 2001; CUNHA & DIAS, 2007).

A ocorrência de candidemia durante a profilaxia antifúngica sistêmica ou terapêutica (candidemia descoberta) é relatada cada vez mais. Embora o aumento da incidência de infecções possa representar o aumento de cepas resistentes, isso também pode ocorrer com cepas sensíveis, por meio de outros mecanismos que desempenham um importante papel na patogenia da doença (NUCCI & COLOMBO, 2002).

2.6.24 Idade

Os extremos de idade possuem as maiores taxas de infecção (encontrados em pacientes com menos de 1 ano e mais de cinquenta anos). No entanto, cerca de 60% das infecções hospitalares ocorrem em pessoas acima dos 60 anos, sendo o risco acumulativo para cada década de 10 por 1000 altas até os 49 anos, aumentando de forma logarítmica até 100 por 1000 altas para os pacientes acima de 70 anos. Acredita-se que isto ocorra devido ao acúmulo de disfunções fisiológicas e patológicas. Desta forma, deficiências visuais, auditivas, de memória e a depressão psicológica expõem o idoso a um maior número de acidentes. As alterações circulatórias, hormonais e metabólicas (desnutrição, obesidade, osteoporose, menopausa, enrugamento da pele) dificultam a resposta imunológica frente ao traumatismo. As alterações da acidez gástrica e no reflexo da tosse podem predispor às infecções pulmonares por enterobactérias. Em consequência do aumento do volume prostático e das alterações vaginais pós-menopausa, observa-se um aumento nas infecções urinárias. No idoso é comum o uso de medicamentos que quebram as barreiras protetoras (antiácidos, antibióticos) e que interferem na resposta imunológica (corticosteróides). Portanto, há gradualmente o envelhecimento do sistema imunológico, comprovado pelo aumento de auto-anticorpos, menor resposta a novas vacinas, função menos adequada dos

anticorpos e das células NK e uma maior atividade de células supressoras (FERNANDES *et al*, 2000). Os pacientes com múltiplas doenças preexistentes possuem maior probabilidade de contrair infecção (BRASIL, 2000b). Os idosos frequentemente necessitam de internação hospitalar para tratar suas condições clínicas. Porém, a infecção adquirida em ambiente hospitalar assume grande importância nesse grupo etário devido à alta taxa de letalidade (FERNANDES *et al*, 2000).

2.6.25 Anormalidades do trato urinário

Algumas anormalidades anatômicas ou fisiológicas podem levar a um esvaziamento incompleto da bexiga favorecendo infecções no trato urinário. Podem ser citadas as máis formações congênitas, estreitamento uretral, hipertrofia prostática, divertículo de bexiga, cistocele, refluxo uretrovesical ou vesicouretral, patologias neurológicas (poliomielite, *tuberculosis dorsalis*, neuropatia diabética, lesão medular), e mais comumente cálculos. A obstrução intrarenal pode ser motivada por várias patologias, tais como; nefrocalcinose, nefropatia úrica, nefropatia por analgésicos, doença renal policística, nefropatia hipocalêmica e lesões renais da anemia falciforme. A estase pode ocasionar hidroureter ou hidronefrose, reduzindo drasticamente a função tubular renal. A urina estagnada torna-se meio de cultura para os microrganismos e a diminuição da função renal limita o acesso de antibióticos, dificultando o tratamento de infecções. Até durante a relação sexual a deformação da uretra e das estruturas adjacentes podem favorecer a ocorrência de uretrites e cistites (BRASIL, 2000b).

2.6.26 Sexo feminino

A mulher é muito mais susceptível a infecções do trato urinário do que o homem, pois esta apresenta uma uretra mais curta, com 5 cm contra os 20 cm da uretra masculina. A própria localização na vagina do meato uretral feminino propicia a infecção, por ser uma região ricamente colonizada e próxima ao ânus facilita a entrada de microrganismos no trato urinário. Estas características anatômicas somadas à ausência de fluido prostático composto por zinco, lisozima, lactoferrina e IgA, explica o motivo das mulheres apresentarem 14 vezes mais infecções urinárias quando comparadas aos homens (BRASIL, 2000b).

2.6.27 Diabetes mellitus

A presença de diabetes parece ser um fator de risco importante para infecção, provavelmente devido a alterações na fisiopatologia da cicatrização, às complicações vasculares e neuropáticas e aos efeitos inibitórios nos mecanismos de defesa. Os pacientes em estado crítico também podem desenvolver a hiperglicemia, durante a resposta ao estresse, agravado pela infusão de dextrose. A hiperglicemia descontrolada tem um efeito negativo sobre a resposta imune, pode afetar os linfócitos e determinar defeitos na resposta quimiotática, aderência e função fagocítica de neutrófilos (BRASIL, 2000b; FERNANDES *et al*, 2000; OPILLA, 2008).

2.6.28 Hemodiálise

Pacientes submetidos à diálise crônica apresentam desordens do sistema imunológico, freqüentemente são invadidos por punções ou colocação de cateteres e próteses, por isso são mais susceptíveis a processos infecciosos. E dentre as principais complicações infecciosas podem ser destacadas: o acometimento do acesso vascular por microrganismos podendo ficar restrito ao local da fístula ou ser fonte de sepse e infecções à distância (principalmente nos pulmões); as infecções virais que podem ser adquiridas por sangue contaminado (hepatites e HIV); infecções decorrentes da contaminação dos fluídos de diálise, provocando principalmente reações pirogênicas, geralmente relacionadas à formação de película biológica (biofilme), por microrganismos na membrana do dialisador e nos tubos que transportam os fluídos nos centros de diálise como forma de proteção (FERNANDES *et al*, 2000).

2.6.29 Azotemia

É uma elevação dos níveis de nitrogênio uréico sérico e de creatinina, e está amplamente relacionada a uma redução da taxa de filtração glomerular. A azotemia é produzida por diversos distúrbios renais, mas também deriva de distúrbios extra-renais. A azotemia pré-renal é encontrada quando ocorre uma hipoperfusão dos rins, que diminui a taxa de filtração glomerular na ausência de lesão do parênquima. A azotemia pós-renal pode resultar quando o fluxo da urina está obstruído abaixo do nível do rim, sendo que o alívio da obstrução é seguido pela correção da azotemia. Quando ocorre a progressão da azotemia

para manifestações clínicas e anormalidades bioquímicas sistêmicas, tem se a uremia, caracterizada pela falência renal excretora, mas também a por diversas alterações metabólicas e endócrinas incidentes à lesão renal. Uma vez a atividade fisiológica renal comprometida, ocorre favorecimento da instalação de infecções, principalmente em pacientes com sérias doenças de base (KUMAR *et al*, 2008).

2.7 INFECÇÕES SISTÊMICAS POR LEVEDURAS DO GÊNERO CANDIDA

2.7.1 Candidemia

A frequência de infecção da corrente sanguínea ocasionada por fungos aumentou 207% no período de 22 anos (1979 - 2000) nos EUA, sendo 80% destas infecções causadas por espécies de *Candida* spp. Candidemia é considerada a quarta causa de sepse, o que corresponde a 5 - 10% segundo dados do *Nosocomial Infection Surveillance System* (NISS). *Candida albicans* é o agente mais prevalente. Porém as espécies não-albicans estão em ascensão, principalmente devido ao uso prévio de fluconazol. Estudos realizados nos EUA mostram que a incidência de candidemia é da ordem de 6 a 8 casos por 100.000 habitantes. Apesar de a incidência ter aumentado de forma considerável entre pacientes hospitalizados ao longo dos anos 80, dados recentes sugerem uma estabilização. É importante ressaltar que as taxas de candidemia sofrem variações regionais significativas. Em um estudo conduzido em 11 centros médicos do Brasil, distribuídos em 9 cidades de grande porte situadas nas regiões sul e sudeste, encontrou-se uma taxa de incidência de candidemia da ordem de 2,49 casos por 1.000 admissões hospitalares. Ainda no Brasil, Colombo *et al* conduziram um estudo epidemiológico com 7.038 isolados de bacteremias e fungemias oriundos de quatro hospitais da cidade de São Paulo durante um período de 12 meses (março de 2002 a fevereiro de 2003). Foi relatado valor igual a 4,3% de infecções de corrente sanguínea por *Candida* spp do total de amostras analisadas (COLOMBO & GUIMARÃES, 2003; COLOMBO *et al*, 2006; COLOMBO, 2007; FRANÇA *et al*, 2008; HINRICHSEN *et al*, 2008; GÜRCÜOĞLU *et al*, 2009).

O perfil epidemiológico dos pacientes com candidemia deve ser de domínio dos profissionais de saúde que trabalham com pacientes críticos. É uma complicação infecciosa geralmente documentada após período prolongado de exposição a diversos fatores de risco, tais como, uso de antibióticos de amplo espectro, corticosteróides, cateter vascular em posição central, cirurgias de grande porte, quimioterapia, diálise, alimentação parenteral,

entre outros. Cerca de 30 a 50% dos pacientes com candidemia encontram-se internados em unidades de terapia intensiva no momento do diagnóstico, sendo que 36 a 50% deles possuem antecedente de cirurgia de grande porte. Segundo dados internacionais, a incidência de candidemia em crianças com peso abaixo de 1.500g é de aproximadamente 5% e nas crianças com menos de 1.000g está entre 10 a 15%, sendo *C. parapsilosis* o agente mais comum nesta população. Mesmo com todo conhecimento adquirido sobre a epidemiologia da candidemia e sua importância em hospitais terciários do mundo todo, esta complicação infecciosa continua apresentando índices de mortalidade geral de 60% e mortalidade atribuída de cerca de 40%. Os custos do atendimento a estes pacientes foram avaliados em US\$ 44.536,00 nos EUA, sendo estes gastos atribuídos principalmente ao aumento no tempo de internação em serviços privados para atendimento destes pacientes. Diante do exposto, justifica-se a melhor orientação dos profissionais de saúde sobre a importância das medidas necessárias para o diagnóstico, controle e tratamento de infecções invasivas por *Candida spp* (MEDRANO, 2006; COLOMBO, 2007; RODRIGUEZ, 2007; HINRICHSEN *et al*, 2008).

2.7.2 Infecções por *Candida spp* no trato urinário

O termo candidúria pode ser definido como o crescimento de *Candida spp* em culturas de urina coletadas apropriadamente, em duas ocasiões, com intervalo mínimo de 24 horas, podendo ou não envolver a presença de sinais ou sintomas de infecção urinária. Este evento é freqüente em pacientes expostos a fatores de risco, sendo que até 20% de pacientes hospitalizados, podem a vir desenvolver candidúria durante o período de internação, principalmente pacientes em unidades de terapia intensiva. Diabete é considerada a doença de base mais freqüentemente encontrada nestes pacientes, condição esta associada à neuropatia autonômica que pode evoluir com retenção urinária, infecção urinária bacteriana (associada ao uso recorrente de antibióticos) e necessidade de sondagem de alívio, onde o tempo de uso deste dispositivo parece ter relação direta com o risco de desenvolver candidúria. A prevalência de candidúria tem sido estimada entre 6,5% a 8% na população de pacientes hospitalizados. Em unidades de terapia intensiva este índice pode chegar a 20% dos pacientes internados (OLIVEIRA *et al*, 2001; COLOMBO, 2007; COLOMBO & GUIMARÃES, 2007).

É um achado laboratorial que traz dilemas em relação a sua interpretação, visto a amplitude de possibilidades clínicas, desde uma simples contaminação do material biológico na coleta até doença invasiva. A infecção do trato urinário é a infecção mais comumente

adquirida no hospital. Uma parcela significativa destas infecções do trato urinário nosocomiais é causada por fungos, sendo a maioria dos isolados espécies de leveduras do gênero *Candida*. O mais importante, é definir frente ao achado laboratorial e as condições clínicas do paciente, qual a melhor abordagem terapêutica. Na maioria das vezes, a candidúria reflete colonização de sistema de sondagem vesical de demora ou mesmo colonização do paciente. Poucos pacientes com candidúria fazem tratamento com drogas antifúngicas, pois a maioria dos casos a candidúria desaparece com a simples remoção dos fatores de risco a ela associados. Entretanto, o não reconhecimento da população que necessita tratamento antifúngico pode levar a sérias conseqüências. Segundo as casuísticas brasileiras das infecções urinárias por leveduras, as três principais espécies de *Candida* isoladas são: *Candida albicans* a espécie mais comumente isolada, cuja prevalência é de 35,5 a 70% dos episódios, seguida por *Candida tropicalis* em 4,6 a 52,5% e *Candida glabrata* em 7 a 8,8% dos casos. Conforme Kauffman *et al* (2000 apud OLIVEIRA *et al*, 2001) nos EUA foram reunidos 861 casos de candidúria onde *Candida albicans* respondeu por 52% dos isolados, seguido por *Candida glabrata* e *Candida tropicalis*. Apesar do predomínio de *Candida albicans*, há um aumento na incidência de espécies não-albicans como agentes de infecção do trato urinário (ITU), sendo que alguns autores acreditam que o trato urinário é mais freqüentemente colonizado/infectado por estas espécies do que outros sítios (OLIVEIRA *et al*, 2001; GODOY *et al*, 2003; COLOMBO, 2007; COLOMBO & GUIMARÃES, 2007; SILVA *et al*, 2007; VIDIGAL & SVIDZINSKI, 2009).

2.7.3 Infecção por leveduras do gênero *Candida* em outros sítios

A infecção de sítio cirúrgico é a terceira causa mais freqüente de infecção hospitalar (16%); o tempo de hospitalização do paciente sofre um acréscimo médio, de oito dias. As principais fontes de transmissão de infecção no paciente no centro cirúrgico são: o próprio paciente, os funcionários do centro cirúrgico, o ambiente, os materiais e equipamentos. Entretanto, considera-se que cada uma dessas fontes tem sua ordem de importância, dependendo das próprias condições do paciente e dos procedimentos realizados. Qualquer agente infeccioso pode ser responsável por ISC. São causadas por microrganismos colonizadores da pele ou das mucosas do próprio paciente, freqüentemente polimicrobianos, em especial após cirurgias abdominais. A freqüência relativa dos microrganismos pode sofrer influência do antimicrobiano utilizado em esquemas profiláticos (BRASIL, 2000b).

As vias aéreas fazem o intercâmbio do homem com o meio ambiente através do ar inalado. Para garantir a homeostasia deste sistema existem os mecanismos de defesas broncopulmonares (barreiras anatômica e mecânica, imunidades humoral, celular e inespecífica e produção de secreções pulmonares contendo substâncias antimicrobianas) que o mantém estéril, mesmo com o constante contato com as secreções da orofaringe. Porém, vários fatores interferem com os mecanismos normais de defesa, aumentando o risco de infecção. Alteração no nível de consciência (coma), quadros convulsivos, intoxicação por drogas, anestesia, abuso de álcool e mesmo o sono, proporcionam falhas no reflexo de fechamento da glote, com possibilidade de aspiração de material da orofaringe (BRASIL, 2000b).

A colonização microbiana das vias aéreas inferiores ocorre por microaspiração de microrganismos orofaríngeos; por inalação de aerossóis contendo bactérias ou menos freqüente pela disseminação hematogênica a partir de um foco distante. A invasão microbiana gera resposta local que pode interromper o processo infeccioso ou não. A defesa pulmonar é exercida pelos macrófagos alveolares que ingerem as partículas inaladas e as eliminam através do movimento mucociliar ou do tecido linfóide regional. Os produtos desta digestão microbiana amplificam a resposta inflamatória e recrutam neutrófilos, monócitos e linfócitos para os espaços alveolares. Fatores como tamanho do inóculo, virulência do agente e reação do hospedeiro podem ocasionar diferentes respostas. A transmissão cruzada de patógenos através dos profissionais de saúde representa um dos principais mecanismos exógenos de colonização e eventual infecção, principalmente em pacientes sob cuidados intensivos. Os fatores intrínsecos relacionados ao hospedeiro incluem situações clínicas favorecedoras de aspiração, refluxo gastroesofágico ou redução do reflexo de tosse e alterações locais ou sistêmicas favorecedoras de crescimento, adesão e modificação da microbiota das vias aérea superiores e TGI, ocasionadas por hábitos ou patologias agudas e crônicas (BRASIL, 2000b; MEDEIROS, 2007).

2.8 OUTRAS LEVEDURAS

Embora o gênero *Candida* seja a quarta causa mais comum de infecção hospitalar, outros gêneros tais como, *Trichosporon* spp, *Pichia* spp, *Rhodotorula* spp e *Malassezia* spp, são agentes, porém em menor prevalência de infecção nosocomiais. Diversos autores vêm ressaltando a importância das infecções hospitalares por leveduras devido ao aumento global

da sua incidência nos últimos anos (FRIDKIN & JARVIS, 1996; PAULA *et al*, 2006; MATTA *et al*, 2007; OSÓRIO *et al*, 2007; PAULA *et al*, 2007; FRANÇA *et al*, 2008).

2.9 TERAPIAS PREEMPTIVA, EMPÍRICA E PROFILAXIA

A terapia preemptiva pode ser definida como um tratamento antecipado de uma infecção com o uso clínico, laboratorial ou radiológico de marcadores substitutos da doença, em pacientes de alto risco, antes dos sinais clínicos e sintomas da doença aparecerem. Para excluir a presença de infecções fúngicas invasivas (IFI) severas é necessário ter ferramentas diagnósticas disponíveis e um melhor conhecimento da patogênese da doença. Porém, nem sempre todos os métodos estarão disponíveis ou darão respostas satisfatórias, como por exemplo, na candidíase invasiva, onde somente 5% dos pacientes apresentam hemocultura positiva ou na investigação de pneumonia com febre persistente, caso não seja possível fazer um exame histológico, pode se coletar LBA para solicitação de cultura, microscopia, galactomananas e β -glucana (OLIVEIRA & NUCCI, 2005; PFALLER & DIEKEMA, 2007; PAUW & PICAZO, 2008; SALAVERT, 2008).

A profilaxia visa prevenir IFI em pacientes em risco de adquiri-las, avaliando o risco geral do paciente através de critérios amplos, além de verificar se a ocorrência de IFI em determinada população é comum, como nos transplantados de fígado. O fluconazol oral é uma das drogas antifúngicas mais utilizadas nesta estratégia, principalmente em receptores de medula óssea, pois reduzem as IFI causadas por *Candida* spp (OLIVEIRA & NUCCI, 2005; PFALLER & DIEKEMA, 2007; PAUW & PICAZO, 2008; SALAVERT, 2008).

A terapia empírica refere se ao tratamento de pacientes de alto risco que exibem os sinais e sintomas da doença até mesmo na ausência de cultura positiva ou de outra evidência da doença. Segundo Oliveira & Nucci, (2005), a terapia empírica antifúngica é considerada uma prática universalmente aceita principalmente em pacientes neutropênicos febris consistindo no início de um antifúngico nestes pacientes, a despeito do uso de antibióticos de amplo espectro (OLIVEIRA & NUCCI, 2005; PFALLER & DIEKEMA, 2007; PAUW & PICAZO, 2008; SALAVERT, 2008; CORDONNIER *et al*, 2009).

A terapia empírica antifúngica tem por objetivo tratar alguma infecção fúngica invasiva não diagnosticada, prevenir o seu desenvolvimento e reduzir a mortalidade associada a estas infecções. Pizzo *et al* (1982), fizeram um estudo pioneiro sobre a terapia antifúngica empírica. Neste estudo, 50 pacientes com febre e neutropenia após seis dias de antibióticos foram distribuídos em três grupos randomizados: no primeiro (16 pacientes),

cujos antibióticos foram suspensos e trocados após a obtenção de novas culturas; no segundo grupo (16 pacientes), os antibióticos foram mantidos, e no terceiro (18 pacientes), anfotericina B desoxicolato (d-AMB) foi acrescentada. No primeiro grupo a mortalidade foi de 31% e houve 56% de infecções bacterianas. A mortalidade do segundo grupo também foi de 31%, mas em sua maioria um fungo foi a causa do óbito. O terceiro grupo apresentou menor mortalidade (17%), mas a diferença não foi estatisticamente significativa. Apesar de não ter significância estatística, a terapia antifúngica empírica tornou-se rotineira, pois pouco se conhecia sobre o manejo do paciente neutropênico febril e havia pouco rigor nos métodos estatísticos. Aproximadamente uma década depois, essa estratégia foi novamente testada, avaliando-se 155 pacientes com neutropenia febril prolongada após quatro dias de antibióticos. Os pacientes foram divididos em dois grupos, no primeiro ($n = 77$) os antibióticos foram mantidos e o segundo ($n = 80$) teve d-AMB associada ao antibiótico já em uso. A mortalidade foi zero no grupo que recebeu anfotericina B e de 5% no primeiro grupo ($p = 0,055$). Mesmo os dois estudos tendo um número limitado de pacientes e uma diferença marginalmente significativa estatisticamente, a terapia antifúngica empírica se consolidou ao longo da década de 90. Novas preparações menos tóxicas de anfotericina B, introduzidas nos anos 90, trouxeram outras opções de tratamento (PFALLER & DIEKEMA, 2007; OLIVEIRA & NUCCI, 2005; CORDONNIER *et al*, 2009).

2.10 RESISTÊNCIA AO FLUCONAZOL E A ANFOTERICINA B

São três os tipos de resistência: a intrínseca ocorre quando nenhum membro de uma espécie é susceptível ao antifúngico, ou seja, todos são não-susceptíveis. Já a resistência primária, é observada quando dentro de uma espécie normalmente susceptível a determinado antifúngico, encontra-se uma cepa com resistência natural contra o mesmo, sem necessidade de ter tido contato com a droga. A resistência secundária ocorre quando uma cepa, previamente, susceptível desenvolve resistência à droga após ter sido exposta a ela. (MELHEM, 2004).

O fluconazol é o composto triazólico mais conhecido, atua inibindo as enzimas P450 fúngicas (enzima lanosterol 14- α demetilase) responsáveis pela síntese do ergosterol das membranas das células fúngicas. Constitui uma alternativa terapêutica habitual no tratamento de infecções fúngicas sistêmicas específicas. Este composto tem uma alta biodisponibilidade em sua administração oral, apresenta farmacocinética linear, permitindo maiores concentrações plasmáticas quando incrementada a dose, possui boa penetração na

maioria dos fluidos e tecidos do organismo. Fluconazol é bem tolerado e um agente seguro que tem boa atividade clínica contra *Cryptococcus neoformans* e a maioria das leveduras do gênero *Candida* isoladas. Das limitações mais importantes do fluconazol pode-se citar sua falta de atividade contra fungos filamentosos, e a resistência natural de algumas leveduras contra este composto (*C. krusei*), a resistência adquirida em certas espécies de *Candida* e aos ajustes de doses em pacientes com deficiência renal e as interações com outros medicamentos (RANG *et al*, 2001; SANTOS JÚNIOR *et al*, 2005; COLOMBO, 2007).

A resistência primária de leveduras aos derivados azólicos, especialmente ao fluconazol, é um fenômeno emergente, fenômeno este conhecido nas espécies *Candida krusei* e *Candida glabrata*. Alves *et al* (1997) enfatizam que não foi observada resistência cruzada entre as drogas azólicas e a anfotericina B. Então pode-se supor que o caminho da biossíntese do ergosterol permanece inalterado, reforçando a idéia que o efluxo pode ser o mecanismo principal da resistência ao fluconazol. A combinação de anfotericina B e fluconazol mostraram-se em alguns estudos controversa e não recomendada, devido a possíveis efeitos antagonistas (CANUTO & RODERO, 2002; SANTOS JÚNIOR *et al*, 2005).

O uso prévio de imidazólicos, especialmente o fluconazol, poderia provocar uma seleção destas espécies resistentes, ou induzir a aparição de cepas mutantes de *Candida albicans* resistente a terapia. Isto ocorre no tratamento de pacientes com AIDS. Favalessa (2009) em seu estudo com 129 isolados de leveduras dos gêneros *Candida* provenientes de pacientes infectados pelo vírus HIV, obtiveram valores de CIMs que demonstraram uma tendência à resistência *in vitro* para os antifúngicos azólicos, em especial para o fluconazol. As espécies de *Candida* não-*albicans*, tais como *C. tropicalis* e *C. krusei*, apresentaram tendência a valores mais elevados de CIMs referentes, aos azóis. Prado (2009) também relatou *C. tropicalis* como a espécie que exibiu maior índice de resistência ao fluconazol (SANTOS JÚNIOR *et al*, 2005).

Candidíase refratária aos azólicos e espécies não-*albicans* isoladas são mais prevalentes entre pacientes em fases avançadas da doença, com história de candidíase oral periódica e exposição à terapia antifúngica intermitente ou contínua. Acredita-se que estas espécies estejam com sua frequência aumentada devido à ampla utilização do fluconazol nestes casos, podendo ser atribuído ao fracasso terapêutico a repetição deste antifúngico, sobretudo tendo em conta que o uso de doses únicas, elimina os sintomas, mas não são capazes de produzir a cura microbiológica nem da clínica completa, deixando os pacientes

susceptíveis a uma nova infecção principalmente os hospitalizados, em contato com pacientes que abrigam espécies diferentes (SANTOS JÚNIOR *et al*, 2005).

A resistência primária à anfotericina B surge em paralelo com o aumento das infecções invasivas, devido aos chamados fungos emergentes, principalmente, *Trichosporon beigelii*, *C. lusitaniae* e *C. guilliermondii*. Muitos destes fungos apresentam resistência primária ou intrínseca à anfotericina B, e podem causar infecções invasivas, geralmente associadas a uma alta mortalidade. Felizmente, a resistência secundária à anfotericina B continua sendo uma ocorrência limitada (CANUTO & RODERO, 2002).

No entanto, casos isolados de resistência adquirida à anfotericina B por leveduras foram descritos, especialmente em pacientes com câncer. Além disso, leveduras isoladas de pacientes submetidos à quimioterapia mielossupressora ou transplante de medula óssea, mostraram CIMs mais elevados, do que em isolados de pacientes imunocompetentes, a anfotericina B. A aquisição de espécies resistentes aos poliênicos, como *C. lusitaniae* e *C. guilliermondii*, tem sido descrita durante a terapia com anfotericina B. Anfotericina B liga-se as membranas celulares e interfere na permeabilidade e nas funções de transporte, formando um poro na membrana, criando com a parte central hidrofílica da molécula um canal iônico transmembrana, conseqüentemente há perda de íons potássio intracelulares. Potenciais mecanismos moleculares de resistência aos poliênicos incluem a diminuição do teor de ergosterol total da célula, a substituição de alguns ou todos os esteróis pelos poliênicos, e a reorientação ou mascaramento do ergosterol existente. O aparecimento de fungos poliênicos-resistentes, devido às quantitativas e qualitativas, mudanças nos esteróis da membrana celular tem sido relatado (RANG *et al*, 2001; CANUTO & RODERO, 2002).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Descrever a frequência de leveduras do gênero *Candida* como causa de IH nos hospitais universitários de Cuiabá-MT e descrever as características gerais dos pacientes e fenotípicas de *Candida* spp.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Isolar a partir de amostras clínicas de origem hospitalar (sangue, secreções, urina e dispositivo hospitalar - ponta de cateter), leveduras do gênero *Candida* a serem caracterizados fenotipicamente, no período compreendido entre Março/2008 a Novembro/2009.
- Descrever a frequência das espécies de leveduras do gênero *Candida* isoladas de espécimes clínicos distintos de origem hospitalar de pacientes das unidades de internação: Médica, Cirúrgica, Pediatria, Ginecologia e Obstetrícia, TMO e Unidades de Terapia Intensiva (adulto, neonatal e coronariana) nos Hospitais Universitários de Cuiabá - Mato Grosso; apontando as espécies mais frequentes.
- Descrever a letalidade causada por infecção hospitalar provocada por leveduras do gênero *Candida* nas unidades hospitalares avaliadas.
- Descrever as exposições de risco mais frequentes nos casos de infecções hospitalares por leveduras do gênero *Candida*.
- Identificar as unidades de internação que contribuíram, no período avaliado, com maior número de casos de infecções hospitalares por leveduras do gênero *Candida*.
- Identificar a espécie mais frequente de leveduras do gênero *Candida* nos casos de candidemia e candidúria.

4 MÉTODO

4.1 TIPO DE ESTUDO E SELEÇÃO DOS PACIENTES

Estudo descritivo realizado no período compreendido entre março de 2008 a novembro de 2009.

Foram incluídos pacientes internados em dois hospitais universitários de Cuiabá - Mato Grosso nas seguintes unidades: médica, cirúrgica, pediátrica, ginecológica e obstétrica, unidades de terapia intensiva (adulto, neonatal e coronariana) e transplante de medula óssea (TMO), das quais foram examinadas amostras biológicas para identificação de leveduras do gênero *Candida*.

Os pacientes avaliados neste estudo apresentaram algum sinal ou sintoma clínico de infecção hospitalar fúngica. Destes, foram coletados espécimes clínicos e dispositivo hospitalar condizentes com a infecção apresentada: urina, sangue, ponta de cateter, lavado broncoalveolar, aspirado traqueal, líquido pleural, líquido ascítico, secreções de abscesso subfrênico e de sítio cirúrgico, para realização de culturas e identificação de espécies de leveduras do gênero *Candida*.

Informações clínicas e sobre as exposições de risco para IH foram obtidas dos prontuários dos pacientes por meio da ficha epidemiológica de análise dos prontuários (Apêndice I).

E as informações sobre IH e óbitos por IH foram obtidas junto a CCIH de ambas as instituições hospitalares.

4.2 PERFIL DAS UNIDADES HOSPITALARES AVALIADAS

Os Hospitais universitários de Cuiabá – MT foram denominados, no presente estudo, como hospitais A e B, a fim de omitir a identidade das instituições avaliadas.

O Hospital A é vinculado ao SUS, possui 147 leitos e conta com serviço de tratamento de pacientes acometidos por neoplasias e transplante de medula óssea (TMO) - alvos para infecções fúngicas, além de contar com três unidades de terapia intensiva (adulto, coronariana e neonatal) e unidades de internação médica, cirúrgica, pediátrica e ginecológica e obstétrica.

O Hospital B possui 106 leitos e atua como hospital de referência para internação de pacientes HIV positivos, alvos potenciais para infecções fúngicas (especialmente, candidoses

e criptococoses). Este hospital também é vinculado à rede SUS, conta com programa de residência médica em clínica médica, cirurgia geral, ginecologia e obstetrícia, anestesiologia, pediatria e na área de doenças infecciosas além de duas unidades de terapia intensiva (adulto e neonatal).

Os hospitais universitários apresentam perfis distintos, porém por este estudo abordar infecção hospitalar fúngica cujos aspectos (fenotípicos, clínicos e epidemiológicos) levantados foram semelhantes, optou-se por efetuar todas as análises de forma conjunta (considerando-se ambos apenas como – hospitais universitários de Cuiabá – MT).

4.3 DEFINIÇÃO DE CASO DE IH POR LEVEDURAS DO GÊNERO CANDIDA

Foi considerado caso confirmado de infecção hospitalar por leveduras do gênero *Candida*, para os diferentes materiais clínicos e dispositivos hospitalares, quando em conformidade com os seguintes critérios:

- Hemocultura positiva para *Candida* spp ou;
- Urina com mais de um isolado e com contagem acima de 100.000 UFC/mL ou;
- Ponta de cateter exibindo 15 ou mais UFC/placa ou;
- Lavado broncoalveolar (LBA) positivo para *Candida* spp e com positividade para a mesma espécie em outros espécimes clínicos ou;
- Demais espécimes clínicos, quando positivos para *Candida* spp, com diagnóstico clínico comprovado e tratamento da infecção em determinado sítio condizendo com a clínica apresentada pelo paciente.

Foi realizado levantamento de prontuários referentes aos dados clínicos e exposições de risco possivelmente associadas à infecção hospitalar por leveduras do gênero *Candida* de todos os paciente avaliados, em ficha epidemiológica previamente elaborada (Apêndice 1), visando também a confirmação dos pacientes em que a infecção hospitalar por leveduras do gênero *Candida* se fizeram presentes.

4.4 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CEP) do HUJM em 16 de novembro de 2005, com número de protocolo 221/CEP-HUJM/05 (Anexo 1).

Os resultados de exames realizados objetivando o isolamento e posteriores identificações da espécie fúngica foram devidamente entregues aos médicos solicitantes. O tratamento adequado foi realizado para todos os pacientes com casos confirmados de infecção hospitalar fúngica. Após instituição da terapêutica, novos exames (micológico direto e cultura para fungos) foram realizados para investigação da possível negativação micológica.

O levantamento de informações de fontes secundárias foi devidamente autorizado pelos responsáveis pelos hospitais envolvidos (diretoria clínica).

4.5 ISOLAMENTO DE COLÔNIAS FÚNGICAS

No laboratório de Investigação/UFMT, a partir dos distintos espécimes clínicos: urina; sangue; dispositivo hospitalar (ponta de cateter); lavado broncoalveolar; aspirado traqueal; líquido pleural; líquido ascítico e secreções de abscesso subfrênico e de sítio cirúrgico; foram isoladas colônias de consistência cremosa, cor branca a creme em ágar Sabouraud-dextrose (Difco) acrescido de cloranfenicol à concentração de 100 mg/L (pH 5,6) ou ágar Mycosel (Difco) a pH 7, que foram incubadas em estufa BOD a 27°C (KONEMAN *et al*, 1989).

4.6 IDENTIFICAÇÃO DAS AMOSTRAS DE LEVEDURAS DO GÊNERO CANDIDA

Após detecção das colônias suspeitas, foi realizado um esfregaço delgado, posteriormente corado utilizando a técnica de coloração de Gram para visualização das características morfotintoriais. A partir dos resultados da pós-coloração de Gram, as leveduras do gênero *Candida* foram submetidas à identificação.

A identificação foi realizada a partir de culturas puras, repicadas em tubo de vidro contendo ágar Sabouraud-dextrose e incubadas por 24h antes de seu uso. Este procedimento visa à obtenção de células leveduriformes em fase exponencial de crescimento.

A identificação da espécie *C. dubliniensis* foi realizada através do teste de temperatura a 45°C (ausência de crescimento) (SULLIVAN *et al*, 1995).

4.6.1 Avaliação da pureza das colônias

Após isolamento, as colônias foram avaliadas quanto a sua pureza, por meio de plaqueamento em meio cromogênico CHROMagar *Candida* (BBL). Esse procedimento tem por finalidade isolar e identificar presuntivamente: colônias de coloração verde-claro

(sugestivas de *C. albicans*), colônias de cor verde-escuro (*C. dubliniensis*), colônias de cor azul (sugestivas de *C. tropicalis*), colônias apresentando coloração rosa em diferentes tonalidades e aspectos (sugestivas de outras espécies de leveduras do gênero *Candida*). O fundamento desse método preconiza a utilização do substrato β -glicosaminidase (QUINDÓS *et al*, 2001; COOKE, *et al*, 2002) e a diferenciação das leveduras de acordo com a morfologia e a cor das colônias (LACAZ *et al*, 1991; CARRILLO MUNÓZ *et al*, 2001).

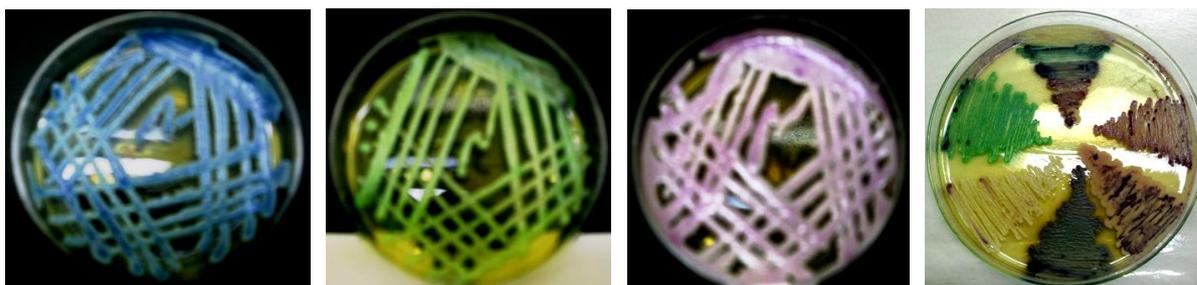


Figura 1: Plaqueamento de colônias em meio CHROMagar

4.6.2 Prova do tubo germinativo

Foi verificado, em primeiro momento, a habilidade de formação de tubo germinativo ou efeito Reynolds-Braude. Para visualização dessa característica, uma pequena quantidade da colônia foi transferida para um tubo, previamente esterilizado, contendo 0,5 ml de soro bovino fetal e incubada a 37° C em banho maria, por três horas. Após este período, uma gota dessa suspensão foi examinada ao microscópio, entre lâmina e lamínula. A evidenciação de tubo germinativo configura teste positivo e, presuntivamente, diagnóstico de *C. albicans* (KONEMAN *et al*, 2001).

4.6.3 Microcultivo

O microcultivo ou técnica de Ridell (LACAZ *et al*, 1991) foi realizado com o objetivo de visualizar as estruturas morfológicas típicas de cada espécie do gênero. O meio de cultura ágar fubá, acrescido de Tween 80, com pH ajustado entre 5,8 e 6,2, foi distribuído em camada fina sobre lâminas previamente preparadas em câmara de microcultivo com auxílio de pipeta estéril. Após solidificação do meio, cada amostra foi semeada em três linhas finas, horizontais e paralelas na superfície do ágar e coberta com lamínula. O sistema foi fechado e em seguida incubado a 27°C, por até três dias.

A leitura foi executada observando-se a presença de estruturas características como pseudomicélio, arranjo dos blastosporos (ocorrendo em grupos ou cachos, no início da pseudohifa e/ou ao longo dessa, isolados ou aos pares, nos pontos de constrição ou irregularmente distribuídos no pseudomicélio). A presença de clamidósporos foi anotada como diagnóstico presuntivo de *C. albicans*. As outras espécies do gênero foram avaliadas conforme características morfológicas específicas. O meio de cultura ágar fubá foi obtido comercialmente – Agar Corn Meal (DIFCO – LePont de Claix - France) e seu preparo obedeceu às orientações do fabricante.



Figura 2: Aspecto micromorfológico de *C. albicans*

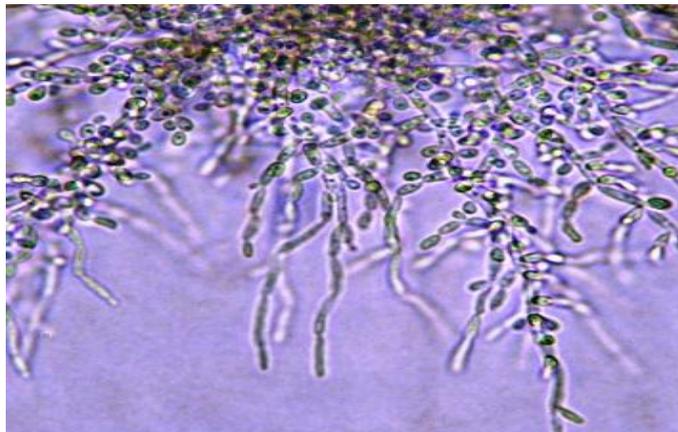


Figura 3: Aspecto micromorfológico de *C. parapsilosis*

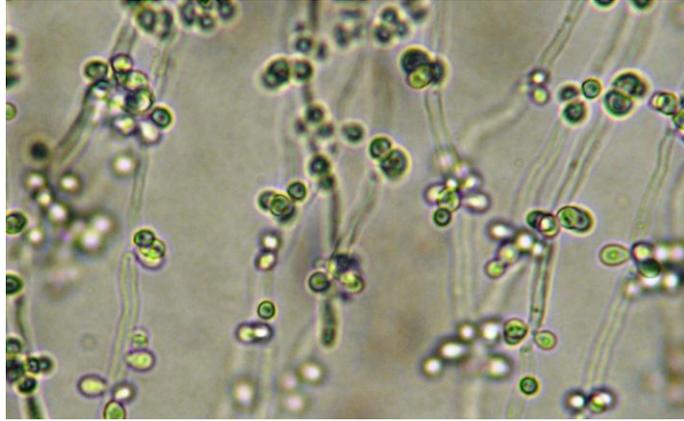


Figura 4: Aspecto micromorfológico de *C. tropicalis*

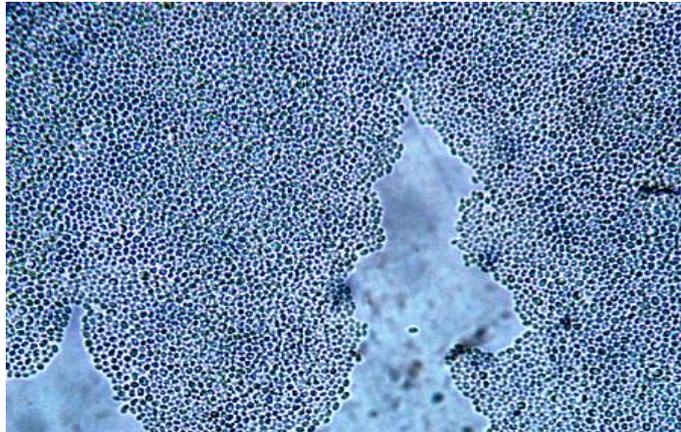


Figura 5: Aspecto micromorfológico de *C. glabrata*

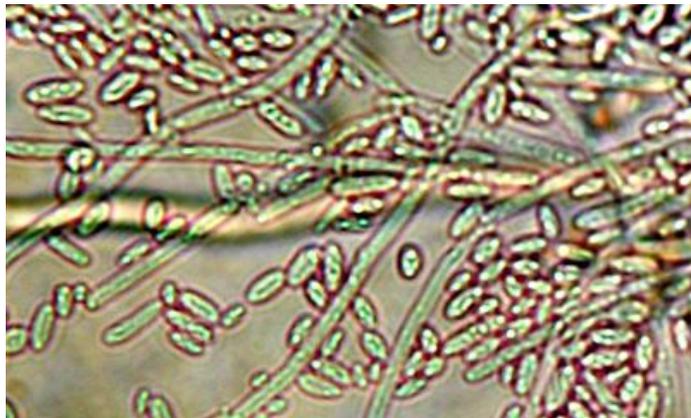


Figura 6: Aspecto micromorfológico de *C. krusei*

4.6.4 Provas bioquímicas (Zimograma e Auxanograma)

No teste de fermentação de carboidratos (zimograma) foi utilizado o meio basal (Anexo 2), acrescido de azul de bromotimol e distribuídos em alíquotas de 2 mL em tubos de Kahn contendo tubos de Durham invertidos, para visualização de gás. As amostras foram avaliadas quanto à capacidade de fermentar glicose, galactose, maltose, sacarose, lactose, trealose, xilose, melibiose e rafinose. Para tanto, foi adicionado 1 mL da solução de cada carboidrato, preparadas à concentração de 6%, a cada tubo de meio de cultura autoclavado.

O pH foi acertado para 6,5. Logo após, o azul de bromotimol foi dissolvido em etanol e adicionado, aos poucos, a esse meio até obtenção de coloração verde intensa.

Para a preparação do inóculo, uma pequena porção da levedura foi ressuspensa em 5 mL de salina estéril. A concentração celular foi avaliada através do cartão de Wickerham. Trata-se de uma técnica que permite uma estimativa da densidade de células de uma suspensão, tendo sido estabelecidos quatro níveis de concentração celular, com avaliação feita comparativamente, observando-se o crescimento baseado no seguinte critério: 0 (poucas células – linhas totalmente visíveis), 1 (densidade fraca – linhas visíveis, um pouco embaçadas), 2 (densidade média – linhas embaçadas e difusas), 3 (densidade forte – linhas não visíveis).

Foram transferidos 0,1 mL da suspensão conforme o critério 2 para cada um dos nove tubos de meio basal, contendo os diferentes açúcares. A bateria de testes foi incubada a 27°C e as leituras foram realizadas periodicamente, observando-se a produção de ácido através da mudança de coloração do meio basal para amarelo e a formação de gás capturado no interior do tubo de Durham. As observações foram feitas por um período máximo de sete dias (VAN DER WALT & YARROW, 1984). Os resultados foram considerados positivos em função da produção de gás.

O auxanograma foi realizado para observar o padrão de assimilação de nove carboidratos (glicose, galactose, maltose, sacarose, lactose, trealose, xilose, melibiose e rafinose) como única fonte de carbono. Para isto, foi preparado o meio C (Anexo 2).

Placas de Petri de vidro, de 140 mm de diâmetro, foram esterilizadas e marcadas no fundo, em nove pontos equidistantes, com as siglas correspondentes aos carboidratos utilizados. Em cada placa foram dispensados 4 mL da suspensão de leveduras preparada em salina esterilizada, correspondendo ao critério 2 do cartão de Wickerham e aproximadamente 45 mL de meio C fundido e resfriado (aproximadamente 45° C) (VAN DER WALT & YARROW, 1984).

O inóculo correspondeu a uma concentração celular de $1 - 6 \times 10^6$ UFC/mL, de acordo com experimentos preliminares. A mistura obtida na placa foi cuidadosamente homogeneizada, evitando-se a formação de bolhas e deixada solidificar a temperatura ambiente. Após solidificação, os carboidratos foram distribuídos em quantidades mínimas nos pontos previamente marcados (CAMPBELL & STEWART, 1980), com auxílio de palitos esterilizados. A incubação foi feita à temperatura de 27°C, por até 72 horas e a leitura foi realizada diariamente. O resultado foi considerado positivo quando da evidenciação do halo de crescimento em torno de cada carboidrato.

4.7 ANÁLISE DOS RESULTADOS

Os dados foram tabulados e apresentados em tabelas de distribuição de frequência de variáveis categóricas e medidas de tendência central e dispersão de variáveis quantitativas. As frequências foram descritas com seus respectivos intervalos de confiança 95%.

Para a associação entre exposições de risco com candidemia e candidúria foi utilizado o teste do qui-quadrado. Considerou-se diferença significativa quando o valor de p foi $\leq 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 INFECÇÃO HOSPITALAR NAS INSTITUIÇÕES AVALIADAS

Entre Março/2008 a Novembro/2009, foram admitidos um total de 18. 258 pacientes em ambas as instituições hospitalares avaliadas. A incidência de IH nos dois hospitais foi igual a 11,4% (2088/18.258). A infecção hospitalar por leveduras do gênero *Candida* foi confirmada em 91 pacientes internados nos dois hospitais, o que representou uma incidência de infecção hospitalar por *Candida* spp de 0,5% (91/18.258) e uma proporção de IH por leveduras do gênero *Candida* entre as IH igual a 4,4% (91/2088). O hospital A contribuiu com 44 episódios (48%) e o hospital B com 47 episódios (52%).

Neste estudo foram avaliadas várias unidades de internação (Tabela 1) onde as unidades de terapia intensiva foram as que mais apresentaram IH por leveduras do gênero *Candida*.

As instituições hospitalares avaliadas apresentaram uma mortalidade proporcional por IH de 37,8% (341/903) e uma letalidade de 16,3% (341/2088). Considerando apenas as infecções causadas por leveduras do gênero *Candida* foi obtido uma mortalidade proporcional de 14,4% (49/341) e letalidade igual a 53,8% (49/91).

Tabela 1

Distribuição dos casos de infecção hospitalar por leveduras do gênero *Candida*, segundo o local de internação nos hospitais universitários de Cuiabá - MT, 2008 - 2009.

Unidade internação	n	%
UTI adulto	38	42
UTI neonatal	22	24
Cirúrgica	12	13,1
Médica	10	11
Pediátrica	3	3,3
UTI coronariana	3	3,3
TMO	3	3,3
Total	91	100

5.2 ESPÉCIMES CLÍNICOS AVALIADOS

Foram avaliados os seguintes espécimes clínicos: urina, sangue, dispositivo hospitalar (ponta de cateter), líquidos biológicos (pleural e ascítico), secreções (abscesso subfrênico e sítio cirúrgico) e lavado broncoalveolar, obtidos de 91 pacientes internados nos hospitais universitários de Cuiabá, no período compreendido entre março de 2008 a novembro de 2009. Dos 91 pacientes foram obtidos 110 isolados clínicos (Tabela 2). A urina e o sangue foram os principais espécimes avaliados.

Tabela 2

Distribuição dos espécimes clínicos examinados de pacientes com infecção hospitalar por leveduras do gênero *Candida*, nos hospitais universitários de Cuiabá - MT, 2008 - 2009.

Espécimes clínicos	n	%
Urina	46	42
Sangue	41	37
Ponta de cateter	15	13
Aspirado traqueal	3	3
Líquidos biológicos	2	2
Secreções	2	2
Lavado broncoalveolar	1	1
Total	110	100

5.3 CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES COM INFECÇÃO HOSPITALAR POR LEVEDURAS DO GÊNERO CANDIDA

5.3.1 Perfil demográfico dos pacientes

A idade dos pacientes internados nos hospitais universitários variou de 29 dias a 82 anos, com uma média de 37,5 anos, DP (26,7), IC95% (31,9 - 43,1). Destes, 67 pacientes (74%) eram adultos e 24 (26%) eram crianças. Quando considerado o grupo pediátrico, 21 (23%) eram crianças com menos de um ano e um (1%) tinha um ano de idade. Em pacientes adultos, houve uma maior concentração de pacientes entre as faixas etárias de 45 a 54 anos (17%); 55 a 64 anos (11%) e 65 a 74 anos (12%) (Tabela 3). Com relação ao gênero, dos 91

pacientes estudados, 49 (54%) foram pertencentes ao sexo feminino e 42 (46%) ao sexo masculino (Figura 7).

Tabela 3

Distribuição dos casos de infecção hospitalar por leveduras do gênero *Candida* por faixa etária, nos hospitais universitários de Cuiabá - MT, 2008 - 2009.

Idade (anos)	n	%
< 1	21	23
1 a 4	1	1
5 a 14	2	2
15 a 24	8	9
25 a 34	7	8
35 a 44	7	8
45 a 54	16	17
55 a 64	10	11
65 a 74	11	12
≥75	8	9
Total	91	100

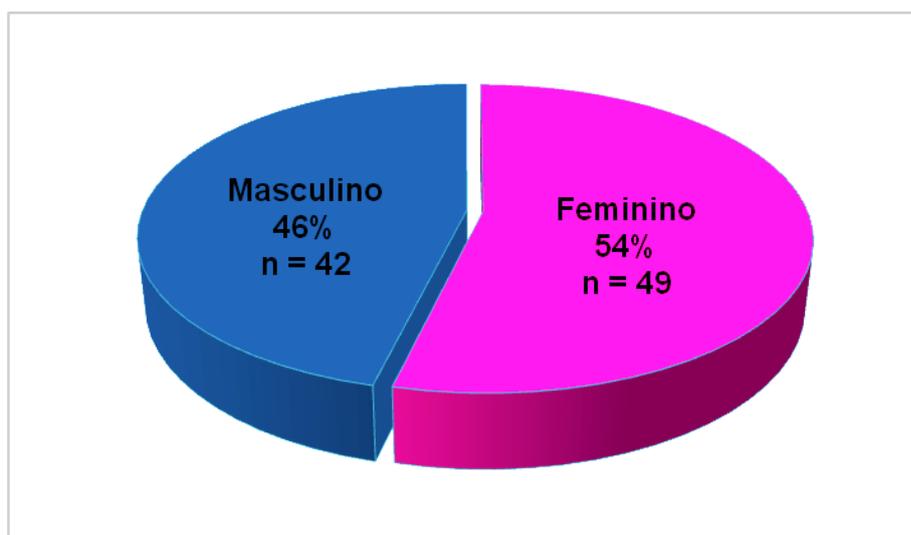


Figura 7: Distribuição com relação ao sexo dos pacientes com infecção hospitalar por leveduras do gênero *Candida* nos hospitais universitários de Cuiabá - MT, 2008 - 2009.

5.3.2 Doenças de base e exposições de risco associadas

Em relação às doenças de base mais relevantes, encontradas nos pacientes internados nos hospitais universitários, foi observado que: 22 (11%) pacientes apresentaram doença do trato gastrointestinal e hipertensão arterial sistêmica; 21 (10,5%) pacientes apresentaram neoplasias, sendo o sistema mais frequentemente acometido o gastrointestinal seguido do geniturinário e sanguíneo, porém, alguns pacientes apresentaram mais de um sistema acometido (Tabela 5); 20 (10%) pacientes apresentaram doenças respiratórias e 18 (9%) dos pacientes infantis eram prematuros; e o mesmo percentual de pacientes adultos apresentou doenças neurológicas (Tabela 4).

Tabela 4

Frequência de comorbidades entre os pacientes com infecção hospitalar por leveduras do gênero *Candida* internados nos hospitais universitários de Cuiabá-MT, 2008 - 2009.

Doença base	Frequência	%
Doença TGI (Trato gastrointestinal)	22	11
HAS (hipertensão arterial sistêmica)	22	11
Neoplasia	21	10,5
Doença respiratória	20	10
PMT (prematuidade)	18	9
Doença neurológica	18	9
Doença cardíaca	12	6
Insuficiência renal	12	6
Malformação congênita	11	5,5
DM (Diabetes Mellitus)	10	5
Outros *	10	5
Doenças infecciosas e parasitárias	9	4,5
Doenças genéticas	6	3
LES (Lúpus eritematoso sistêmico)	4	2
Obesidade mórbida	3	1,5
AIDS	2	1

* Dislipidemias, icterícia neonatal e cirrose.

Tabela 5

Frequência dos sistemas acometidos por neoplasia dos pacientes com infecção hospitalar por leveduras do gênero *Candida* internados nos hospitais universitários de Cuiabá-MT. 2008 – 2009.

Sistemas	Frequência	%
Gastrointestinal	11	44
Geniturinário	5	20
Sanguíneo	5	20
Respiratório	2	8
Nervoso	2	8

Em relação às exposições de risco de maior relevância, associadas aos pacientes internados nos hospitais universitários foi observado que: todos 91 (100%) dos pacientes fizeram uso de antibióticos; em 90 (99%) pacientes foi realizado algum procedimento invasivo; 85 (93%) pacientes utilizaram bloqueadores H₂; 80 (88%) pacientes fizeram múltiplas transfusões sanguíneas e 79 (87%) pacientes ficaram 21 dias ou mais internados (Tabelas 6 e 7), apresentando uma média de 55,8 dias, DP (37,78) e IC 95% (47.99 - 63.72). Com relação ao uso de dieta enteral, 78 (86%) dos pacientes a utilizaram e 41 (45%) fizeram uso de nutrição parenteral; 72 (79%) e 73 (80%) pacientes utilizaram respectivamente, cateter venoso central e outros tipos de cateteres, 63 (69%) estiveram internados na UTI; 62 (68%) pacientes fizeram uso de sonda vesical/urinária; 60 (66%) utilizaram ventilação mecânica e 42 (46%) traqueostomia; 52 (57%) passaram por algum procedimento cirúrgico, sendo a cirurgia do aparelho digestório a mais realizada (Tabela 8); 50 (55%) usaram corticosteróides; 41 (45%) pacientes apresentaram alguma doença do trato gastrintestinal. Todos os 21 (100%) pacientes recém-nascidos eram prematuros e apresentaram baixo peso (Tabela 6).

Tabela 6

Exposições de risco observadas entre os 91 pacientes com infecção hospitalar por leveduras do gênero *Candida* internados nos hospitais universitários de Cuiabá-MT, 2008-2009.

Exposições de risco	Frequência	%
Prematuridade *	21	100
RN de baixo peso *	21	100
Antibióticos	91	100
Procedimentos invasivos	90	99
Bloqueadores H ₂	85	93
Múltiplas transfusões sanguíneas	80	88
Tempo de internação ≥ 21 dias	79	87
Dieta enteral	78	86
Outros cateteres	73	80
Cateter venoso central	72	79
Internação em UTI	63	69
Sonda vesical / urinária	62	68
Ventilação mecânica	60	66
Cirurgia	52	57
Corticosteróides	50	55
Sexo feminino	49	54
Doença do trato gastrintestinal	45	49
Traqueostomia	42	46
Nutrição parenteral	41	45
Uso prévio de antifúngico	37	41
Desnutrição	29	32
Infecção por <i>Candida</i> spp. em diferentes sítios	28	31
Idade avançada	24	26
Anormalidades trato urinário	22	24
Neoplasia	21	23
Diabetes	17	19
Azotemia	17	19
Hemodiálise	16	18
Neutropenia	8	9
Quimioterapia	6	7
AIDS	2	2

* n = 21, referente ao número total de recém-nascidos.

Tabela 7

Distribuição do tempo de internação, em dias, dos pacientes com infecção hospitalar por leveduras do gênero *Candida* dos hospitais universitários de Cuiabá-MT, 2008 - 2009.

Tempo de internação (dias)	n	%
1 – 20	12	13,1
21 - 40	28	31
41 - 60	20	22
61 - 80	13	14
81 - 100	5	5,5
101 - 120	4	4,4
121 - 140	6	7
141 - 160	2	2
161 - 180	0	0
181 – 200	1	1
Total	91	100

Tabela 8

Frequência dos tipos de cirurgias a que foram submetidos os pacientes com infecção hospitalar por leveduras do gênero *Candida* nos hospitais universitários de Cuiabá-MT, 2008 – 2009.

Tipo de cirurgia	n	%
Aparelho digestório	35	67
Neurocirurgia	5	10
Cardiovascular	1	2
Ginecológica	2	4
Urológica	2	4
Torácica	3	6
Ortopédica	1	2
Geral	3	6

Dos 91 (100%) pacientes que fizeram uso de antibióticos, destacaram-se neste estudo as seguintes classes com suas respectivas frequências: 17% dos pacientes utilizaram penicilina associadas aos inibidores de β -lactamases; 16,5% e 16% dos pacientes utilizaram respectivamente, carbapenêmicos e cefalosporinas (principalmente de terceira e quarta geração) e 15% fizeram uso de antibióticos glicopeptídicos (Tabela 9). Ao avaliar o número de antibióticos utilizados por pacientes internados nas unidades hospitalares, foi observado

que 58% fizeram uso de cinco ou mais antibióticos e 42% menos de cinco antibióticos (Figura 8).

Com relação aos antifúngicos mais empregados: o fluconazol e a anfotericina B (desoxicolato), apresentaram respectivamente, frequências de 61% e 22%, sendo que alguns pacientes utilizaram mais de um antifúngico (Tabela 10).

Tabela 9

Frequência das classes dos antibióticos mais utilizados pelos pacientes com infecção hospitalar por leveduras do gênero *Candida* internados nos hospitais universitários de Cuiabá – MT. 2008 – 2009.

Classe de antibióticos	Frequência	%
Penicilinas*	73	17
Carbapenêmicos	71	16,5
Cefalosporinas	68	16
Glicopeptídicos	66	15
Quinolonas	31	7
Nitroimidazol	31	7
Aminoglicosídeos	29	7
Polimixina B	15	3
Linezolidas	13	3
Monobactâmicos	8	2
Lincosamidas	7	2
Sulfonamidas	7	2
Macrolídeos	4	1
Tuberculostáticos	4	1
Tigeciclina	2	0,5
Tetraciclina	2	0,5

*penicilina associada a inibidores de β -lactamases.

Tabela 10

Freqüência dos antifúngicos mais utilizados pelos pacientes com infecção hospitalar por leveduras do gênero *Candida* internados nos hospitais universitários de Cuiabá – MT, 2008 – 2009.

Antifúngicos	Freqüência	%
Fluconazol	72	61
Anfotericina B (Desoxicolato)	26	22
Outros *	18	15
Caspofungina	1	1
Anfotericina B lipossomal	1	1

*Miconazol, cetoconazol, nistatina.

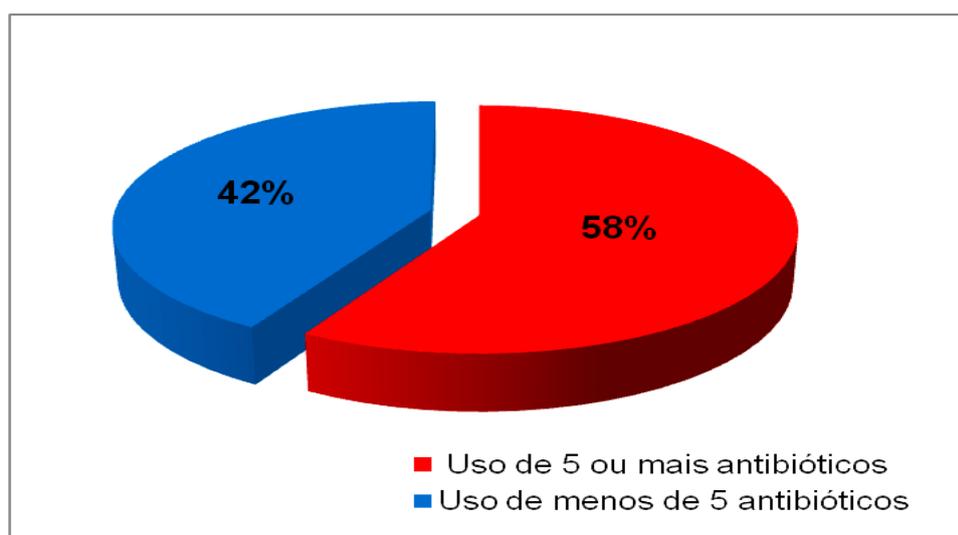


Figura 8: Freqüência do uso de 5 ou mais antibióticos pelos pacientes internados com infecção hospitalar por leveduras do gênero *Candida* nos hospitais universitários de Cuiabá - MT, 2008 - 2009.

Ao associar as exposições de risco avaliadas com candidemia, foi observada significância estatística para os bloqueadores H₂, corticosteróides e nutrição parenteral (Tabela 11). Já, verificando a associação entre exposições de risco e candidúria foi encontrada significância estatística em anormalidades do trato urinário, diabetes e o uso de sonda vesical/urinária (Tabela 12).

Tabela 11

Frequência de candidemia em 91 pacientes com IH por leveduras do gênero *Candida* e associação com exposições de risco nos hospitais universitários de Cuiabá – MT, 2008 - 2009.

Exposições de risco		Candidemia		P	OR	IC 95%
		S	N			
Bloqueadores H ₂	S	35	50	p < 0,05*	0,14	0,01 - 1,31
	N	5	1			
Corticosteróides	S	22	28	p < 0,0001*	0,23	0,08 - 0,62
	N	18	23			
Nutrição parenteral	S	35	50	p < 0,003*	3,65	1,50 - 8,87
	N	5	1			

*Significância estatística

Tabela 12

Frequência de candidúria em 91 pacientes com IH por leveduras do gênero *Candida* e associação com exposições de risco nos hospitais universitários de Cuiabá-MT, 2008 - 2009.

Exposições de risco		Candidúria		P	OR	IC 95%
		S	N			
Anormalidades do TU	S	20	2	p < 0,0001*	26,32	5,43 - 127,5
	N	19	50			
Diabetes	S	14	3	p < 0,002*	9,15	2,34 - 35,78
	N	25	49			
Sonda vesical/ urinária	S	35	27	p < 0,004*	8,10	2,46 - 26,7
	N	4	25			

*Significância estatística

5.4 IDENTIFICAÇÃO DAS ESPÉCIES

A partir dos materiais clínicos: urina; sangue; dispositivo hospitalar (ponta de cateter); líquidos biológicos; secreções e lavado broncoalveolar, foram isoladas colônias com características macroscópicas e morfotintoriais sugestivas de leveduras do gênero *Candida*.

Das 110 amostras identificadas provenientes dos pacientes internados nos hospitais universitários foi obtida a seguinte distribuição: 43 (39%) foram identificadas como *Candida*

albicans, 36 (33%) *Candida tropicalis*, 24 (22%) *Candida parapsilosis*, 6 (5%) *Candida glabrata* e 1 (1%) correspondente à *Candida krusei* (Figura 9).

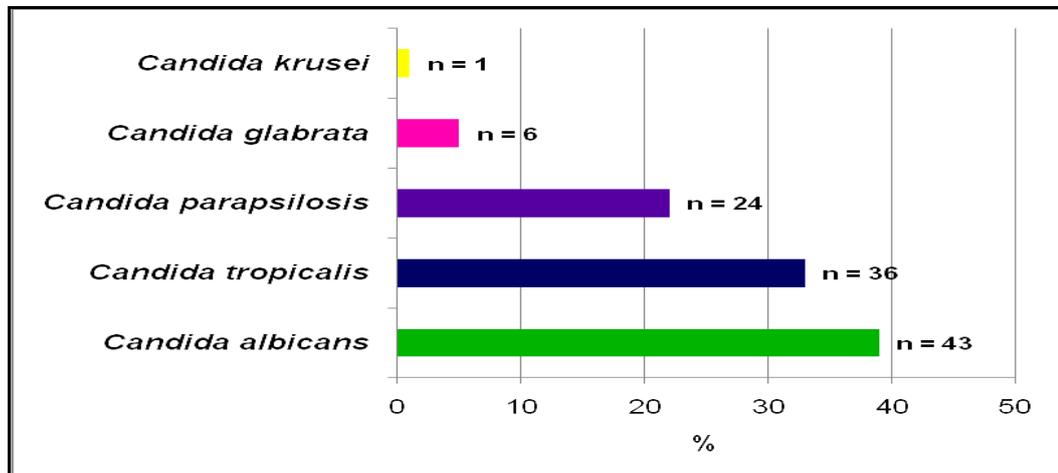


Figura 9: Frequência das espécies de leveduras do gênero *Candida* em amostras biológicas de pacientes com diagnóstico de IH por leveduras do gênero *Candida* internados nos hospitais universitários de Cuiabá-MT, 2008 – 2009.

Das 42 hemoculturas oriundas de pacientes internados nos hospitais universitários foi observado que: 16 (38%) corresponderam à *C. albicans*, 15 (36%) à *C. parapsilosis*, 8 (19%) à *C. tropicalis*, 2 (5%) à *C. glabrata* e 1 (2%) à *C. krusei* (Figura 10).

Das 46 uroculturas avaliadas foi observada a distribuição seguinte: 20 (43,5%) corresponderam à *C. albicans*, 19 (41,3%) à *C. tropicalis*, 4 (8,7%) à *C. parapsilosis* e 3 (6,5%) à *C. glabrata* (Figura 11).

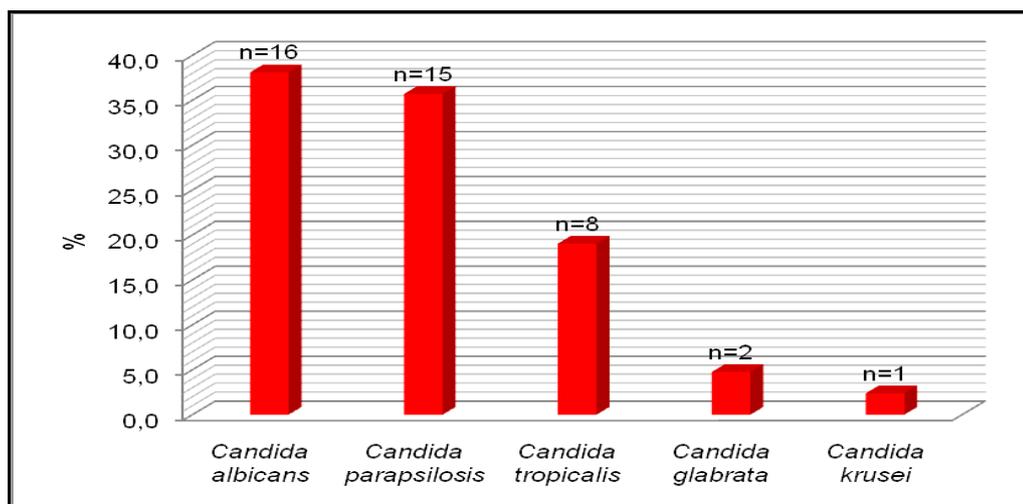


Figura 10: Distribuição das espécies de leveduras do gênero *Candida* identificadas em hemoculturas de pacientes com IH por leveduras do gênero *Candida* dos hospitais universitários de Cuiabá - MT, 2008 - 2009.

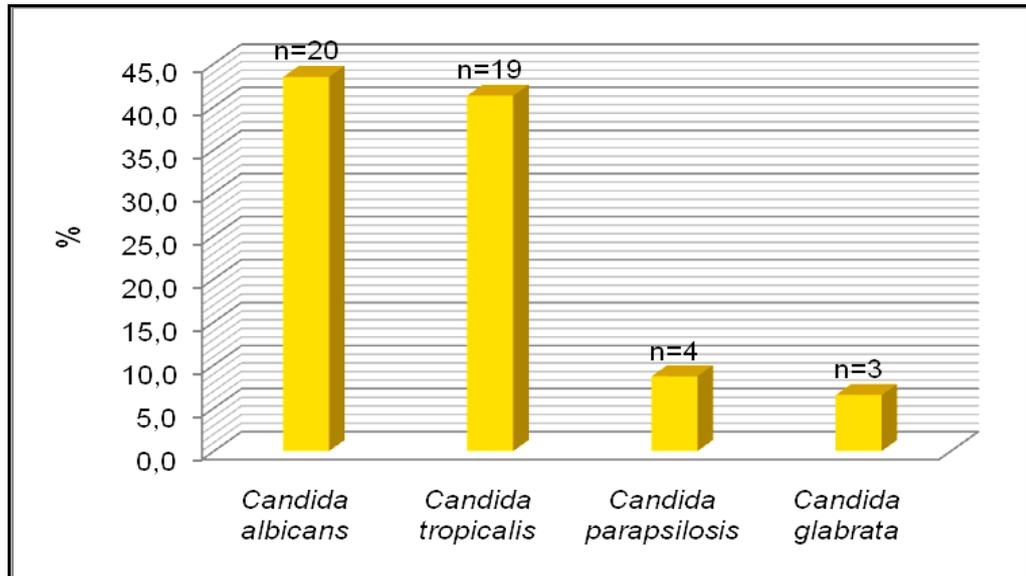


Figura 11: Distribuição das espécies de leveduras do gênero *Candida* identificadas em amostras de urina dos pacientes com IH por leveduras do gênero *Candida* hospitais universitários de Cuiabá - MT, 2008 - 2009.

Em relação aos outros espécimes clínicos provenientes de pacientes dos hospitais universitários, observou-se que: em 14 isolados de ponta de cateter, 5 (35,7%) corresponderam à *C. tropicalis* e 5 (35,7%) à *C. parapsilosis*; 4 (28,6%) à *C. albicans*; *C. tropicalis* foi recuperada em 2 (100%) isolados de líquidos biológicos e em 1 (100%) de lavado broncoalveolar; em 3 isolados de aspirado traqueal foram detectadas 2 (66,7%) *C. albicans* e 1 (33,3%) *C. tropicalis* e em 2 isolados de secreções foram identificadas 1 (50%) *C. albicans* e 1 (50%) *C. glabrata* (Figura 12).

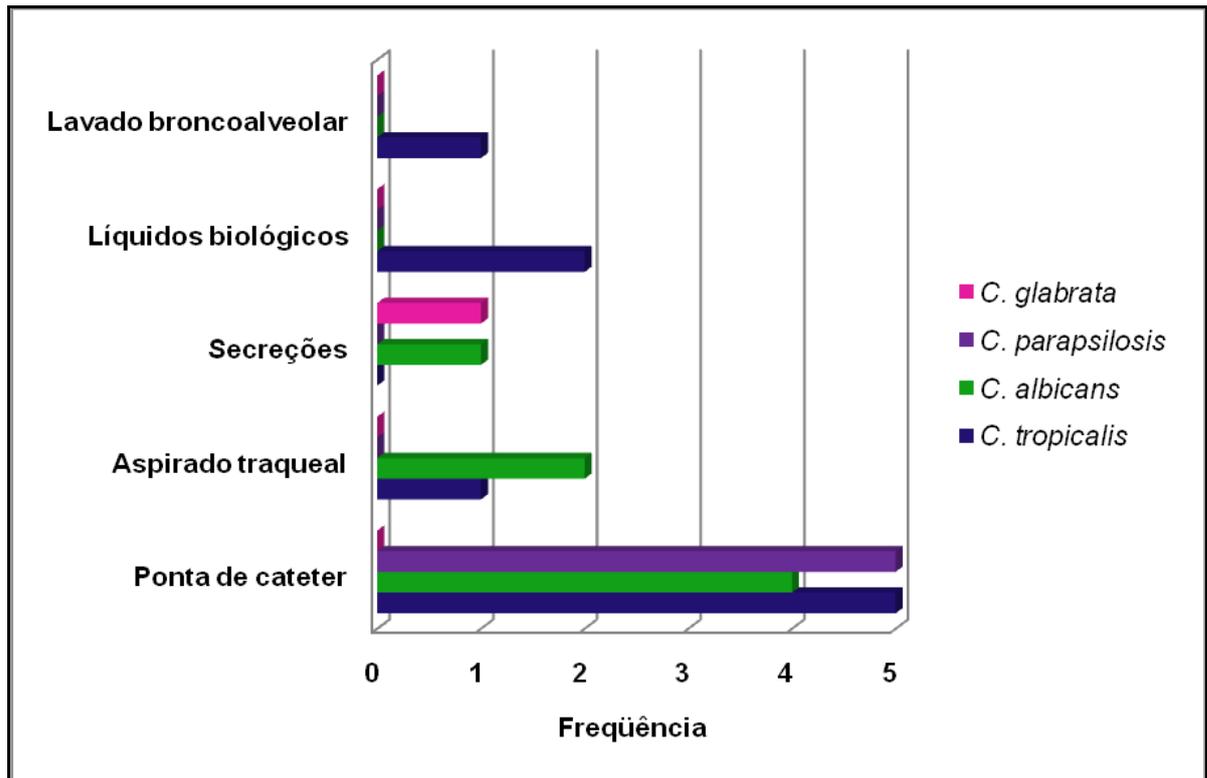


Figura 12: Distribuição das espécies de leveduras do gênero *Candida* identificadas em outros espécimes clínicos coletadas de pacientes com IH por leveduras do gênero *Candida* nos hospitais universitários de Cuiabá - MT, 2008-2009.

Em relação à distribuição das leveduras identificadas por unidade de internação nos hospitais universitários foi observado que: na UTI adulto foram isoladas 20 (44,4%) *C. albicans*, 15 (33,3%) *C. tropicalis*, 6 (13,3%) *C. parapsilosis*, 4 (9%) *C. glabrata*; na UTI neonatal foram isoladas 12 (44,4%) *C. parapsilosis*, 10 (37%) *C. albicans*, 4 (14,8%) *C. tropicalis* e 1 (3,7%) *C. glabrata*; na clínica cirúrgica foram identificadas 9 (53%) *C. albicans*, 4 (23,5%) *C. tropicalis*, 3 (17,6%) *C. parapsilosis*, 1 (5,9%) *C. krusei*; na clínica médica 7 (63,6%) *C. tropicalis*, 2 (18,2%) *C. albicans* e *C. parapsilosis*; na clínica pediátrica 3 (75%) *C. tropicalis*, 1 (25%) *C. albicans*; na TMO 1 (33,3%) *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* e na UTI coronariana 2 (66,6%) *C. tropicalis* e 1 (33,4%) *C. albicans* (Figura 13).

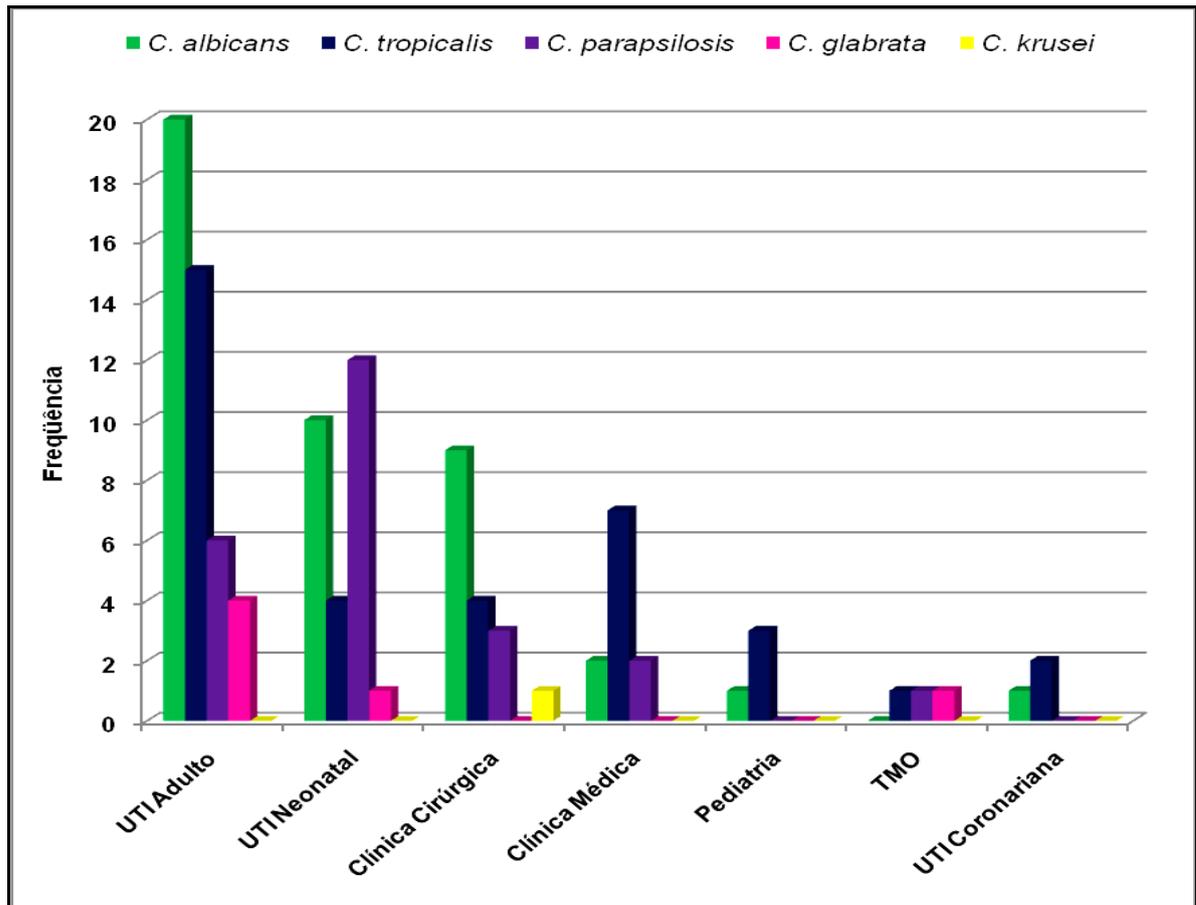


Figura 13: Distribuição das espécies de leveduras do gênero *Candida* identificadas nos pacientes com IH por leveduras do gênero *Candida* por unidade de internação em pacientes internados nos hospitais universitários de Cuiabá - MT, 2008 - 2009.

6 DISCUSSÃO

Neste estudo foi observado que infecções hospitalares por leveduras do gênero *Candida* fizeram-se presentes nas unidades avaliadas, seguindo a tendência hegemônica de *Candida* spp como principal agente de infecções hospitalares fúngicas.

Dentre os pacientes que ingressam nos hospitais 8% podem adquirir uma infecção hospitalar fúngica. A mortalidade é elevada e o tratamento oneroso. Nas unidades de terapia intensiva neonatal, a IHF varia de 2 a 10%, com uma mortalidade de até 60%, e para candidemias de 40 a 60% (COLOMBO & GUIMARÃES, 2003; PAULA *et al*, 2007; FRANÇA *et al*, 2008). Paula *et al* (2007) em um estudo realizado com amostras fúngicas oriundas dos hospitais da rede pública do Estado de São Paulo, observaram que a incidência de IHF variou de 2,3% a 5% para 1000 admissões.

A incidência de IH nas duas instituições hospitalares avaliadas foi de 11,4%, sendo que a incidência de IH por *Candida* spp foi igual a 0,5% (5,0 por 1000 admissões), já para a proporção de IH por leveduras do gênero *Candida* entre as IH obteve-se um percentual de 4,4%, tendo o hospital A contribuído com 44 episódios (48%) e o hospital B com 47 episódios (52%).

França *et al* (2008) encontrou uma incidência de 1,27 por 1.000 internações, sendo *Candida* spp o oitavo agente mais isolado nas infecções da corrente sanguínea, resultado este inferior ao encontrado neste estudo.

Prado (2009) em um estudo de infecções hospitalar fúngica (2006 – 2008), anterior a este, avaliando as mesmas instituições hospitalares, obteve uma incidência de infecção hospitalar de 18,1%, e infecção hospitalar fúngica de 3,0%. Esses dados demonstram a ascensão das IHF na comunidade hospitalar universitária em Cuiabá - MT.

Além disso, os hospitais universitários apresentaram mortalidade proporcional por IH de 37,8% com uma letalidade de 16,3%. Já a mortalidade proporcional decorrente de IH por leveduras do gênero *Candida* foi igual a 14,4% e ao considerar-se que os 91 pacientes com IH por leveduras do gênero *Candida* representem todas as IH por *Candida* spp, pode-se dizer que a letalidade de IH por leveduras do gênero *Candida* foi 53,8%. Estes dados mostram a importância e gravidade das infecções hospitalares fúngicas principalmente por leveduras do gênero *Candida*.

Paula *et al* (2007), atribuíram uma mortalidade de até 60% às IHF em neonatos na UTI neonatal, dependendo do agente etiológico e do seu estado geral. Blumberg *et al* (2001) e Colombo & Guimarães (2003), atribuíram uma mortalidade de 40 a 60% a esses pacientes,

valor esse superior ao encontrado neste estudo. Porém, uma letalidade de 53,8% decorrente de infecção hospitalar por leveduras do gênero *Candida* há de ser considerada relevante.

Dos 91 pacientes internados avaliados nos hospitais universitários, 21 (23%) eram crianças com idade inferior a 1 ano, enquanto dos 45 pacientes adultos, 17% apresentavam de 45 a 54 anos; 11% de 55 a 64 anos; 12% de 65 a 74 anos e 9% idade igual ou superior a 75 anos. Chang *et al* (2008) em Campo Grande – MS, apresentaram em seu estudo de candidemia, recém-nascidos (0-30 dias) contribuindo com 20,8% dos casos, seguidos por pacientes com idade superior a 60 anos (21,9%). Estes dados corroboram com fatos e casuísticas descritos na literatura mostrando que os pacientes de extremas idades são mais susceptíveis, obtendo-se elevadas taxas de infecção (encontradas em pacientes com menos de 1 ano e com mais de cinquenta anos). No entanto, cerca de 60% das infecções hospitalares ocorrem em pessoas acima dos 60 anos, sendo o risco acumulativo para cada década de 10 por 1000 altas até os 49 anos, aumentando de forma logarítmica até 100 por 1000 altas para os pacientes acima de 70 anos (FERNANDES *et al*, 2000; FRANÇA, 2006).

Com relação ao gênero, dos 91 pacientes estudados, 49 (54%) foram pertencentes ao sexo feminino e 42 (46%) ao sexo masculino. Este resultado demonstra a vulnerabilidade da mulher a infecções principalmente do trato urinário, devido à anatomia fisiológica da uretra feminina (mais curta) e pelo fato de até 30% das mulheres híginas apresentarem colonização vulvovaginal persistente por *Candida* spp (BRASIL, 2000b; COLOMBO & GUIMARÃES, 2007).

A doença de base pode favorecer a ocorrência de infecção hospitalar, por afetar os mecanismos de defesa anti-infecciosos. Pacientes com múltiplas doenças preexistentes certamente têm maior probabilidade de contrair infecções (BRASIL, 2000b; FERNANDES *et al*, 2000; ZITVOGEL *et al*, 2008).

Neste estudo foi observada a relevância das doenças do trato gastrointestinal e hipertensão arterial sistêmica as quais contribuíram igualmente com 22 casos (11%); seguidas das neoplasias 21 (10,5%), sendo o sistema mais frequentemente acometido o gastrointestinal seguido do geniturinário e sanguíneo; 20 (10%) pacientes apresentaram doenças respiratórias. França (2006) em seu estudo observou, que dos 100 casos avaliados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (2001-2004), apenas 9 (9%) apresentaram doença do trato gastrointestinal, 1 (1%) doença cardíaca, 25 (25%) neoplasias e 19 (19%) doenças respiratórias. Colombo *et al* (2006) em um estudo prospectivo sobre a epidemiologia da candidemia no Brasil, envolvendo 11 centros médicos em 9 grandes cidades brasileiras, detectaram 712 casos de candidemia e relataram as neoplasias como doenças de base mais relevantes,

correspondendo a 195 casos (27%). Destes 75 casos (38%) acometeram somente o sistema sanguíneo. As doenças cardíacas e respiratórias foram encontradas respectivamente em 139 e 138 casos (19%). Hinrichsen *et al* (2008), registraram dados em estudo sobre candidemia em hospital terciário do nordeste do Brasil que a doença de base mais predominante foi à respiratória (48%), seguida pela neurológica (33%), cardíaca (29%). Em Mato Grosso do Sul, Chang *et al* (2008) reportaram que as doenças respiratórias estavam presentes em 43,8% dos 96 casos de candidemia analisados e as doenças do trato gastrointestinal em 33,4% dos pacientes avaliados. Prado (2009) ao avaliar as doenças de base dos pacientes internados nos hospitais universitários de Cuiabá – MT (2006 – 2008) observou que: 16 (24,2%) pacientes apresentavam neoplasia e 14 (21,2%) pacientes apresentavam doença respiratória.

Vários processos patológicos, fisiológicos ou traumáticos podem facilitar a colonização e posterior infecção do hospedeiro, principalmente por leveduras do gênero *Candida*. Algumas exposições atuam pela indução de imunossupressão (corticosteróides; quimioterapia; recém nascidos prematuros ou de baixo peso; desnutrição; neoplasias e neutropenia). Outras infecções podem promover uma rota de infecção (queimaduras extensivas; uso prolongado de cateter principalmente vascular e urinário; colonização por leveduras do gênero *Candida*; transfusões repetidas; hemodiálise; cirurgia) ou os fatores de risco combinados. Além disso, o uso de agentes antimicrobianos de amplo espectro pode permitir a proliferação do fungo no trato gastrointestinal (HAZEN, 1995; FRIDKIN & JARVIS, 1996; CANTÓN *et al*, 2001; COLOMBO, 2007; MALUCHE & SANTOS, 2008).

Em relação às exposições de risco levantadas neste estudo foi observado que: todos os pacientes 91 (100%) fizeram uso de antibióticos; 85 (93%) pacientes utilizaram bloqueadores H₂; 80 (88%) pacientes fizeram múltiplas transfusões sanguíneas e 79 (87%) pacientes ficaram 21 dias ou mais internados. Com relação ao uso de dieta enteral, 78 (86%) dos pacientes a utilizaram e 41 (45%) fizeram uso de nutrição parenteral; 72 (79%) e 73 (80%) pacientes utilizaram respectivamente, cateter venoso central e outros tipos de cateteres, 63 (69%) estiveram internados na UTI; 62 (68%) pacientes fizeram uso de sonda vesical/urinária; 60 (66%) utilizaram ventilação mecânica; 52 (57%) passaram por algum procedimento cirúrgico, sendo a cirurgia do aparelho digestório a mais realizada; 50 (55%) usaram corticosteróides; 45 (49%) pacientes apresentaram alguma doença do trato gastrointestinal. Todos os 21 (100%) pacientes recém-nascidos eram prematuros e apresentaram baixo peso.

Comparando estes achados aos dados obtidos por França *et al* (2008), foi observado que antibioticoterapia ocupou posição de destaque entre as exposições de risco avaliadas,

dado coincidente ao obtido neste estudo. Porém na seqüência foram encontradas: presença de cateter venoso central (77%), bloqueador H₂ (57%), nutrição parenteral total (49%), internação na unidade de terapia intensiva (41%) uso de corticosteróides (39%), cirurgia do aparelho digestivo (35%), corroborando com as exposições de risco levantadas neste estudo, porém com valores inferiores aos encontrados nos Hospitais Universitários de Cuiabá – MT. Prado (2009) avaliando também os Hospitais Universitários de Cuiabá – MT (2006 – 2008), ao considerar os procedimentos invasivos realizados nestas instituições observou que o uso de sonda vesical (75,8%), ventilação mecânica (68,2%) e presença de cateter venoso central (65,2%) estiveram dentre aqueles mais empregados. Na região Nordeste, Hinrichsen *et al* (2008), descreveram que a presença de cateter venoso central foi associada a 57% dos pacientes em hospital terciário na cidade de Recife, sendo este valor inferior ao encontrado neste estudo. Colombo *et al* (2007) em um estudo prospectivo observacional de candidemia em São Paulo apresentando taxa de incidência, epidemiologia e a preditores de mortalidade, avaliaram a mortalidade associada às espécies de leveduras do gênero *Candida* em pacientes com candidemia em quatro centros médicos. Dentre os fatores associados em análise univariada de prognóstico e 30 dias (mortalidade) entre pacientes com candidemia, observou-se que ventilação mecânica (75%) foi preponderante para os pacientes que morreram (n=172). VINCENT *et al* (1998), em uma análise multivariada mostrou que o uso de nutrição parenteral, múltiplas transfusões sanguíneas e suporte de ventilação artificial foram também considerados fatores de risco significantes para infecção por leveduras do gênero *Candida*.

Os antibióticos de amplo espectro promovem a supressão da microbiota intestinal, favorecendo a proliferação de leveduras do gênero *Candida* dentro do trato gastrintestinal, o que constitui uma pré-condição para infecção sistêmica. A classe e o número de antibióticos, tais como; as cefalosporinas de terceira geração, vancomicina e carbapenêmicos podem predispor a infecções por *Candida* spp, principalmente em hospedeiros imunocomprometidos (VINCENT *et al*, 1998; BLUMBERG, 2001).

Dos 91 (100%) pacientes que fizeram uso de antibióticos, foi observada uma maior freqüência no uso da classe das penicilinas associadas aos inibidores de β -lactamases (17%); 16,5% e 16% respectivamente aos carbapenêmicos e cefalosporinas (principalmente de terceira e quarta geração), 15% foram atribuídos aos antibióticos glicopeptídicos e 7% aos nitroimidazóis. Ao avaliar o número de antibióticos utilizado pelos pacientes internados nas unidades hospitalares, foi observado que 58% fizeram uso de cinco ou mais antibióticos e 42% menos de cinco antibióticos. Segundo os estudos de Vincent *et al* (1998) e Blumberg (2001), os antibióticos associados a um maior risco em desenvolver infecções de corrente

sanguínea foram a vancomicina e os antibióticos com atividade contra organismos anaeróbicos, incluindo as combinações de imipenem; metronidazol; clindamicina e penicilinas de espectro estendido com inibidores de β -lactamase (ticarcilina e clavulonato; piperacilina e tazobactam e ampicilina e sulbactam). Pfaller & Diekema (2007) e Vincent *et al* (1998) atribuíram o uso de um maior número de antibióticos pelos pacientes internados como fator relevante para desenvolvimento de candidemia, corroborando os achados deste estudo.

O uso empírico de cobertura antifúngica é recomendado para um grupo seletivo de pacientes quando há suspeita de fungemia. A escolha do antifúngico depende da gravidade do quadro séptico do paciente, da função renal (*clearance* de creatinina) e da possibilidade de espécies de *Candida* não-*albicans* resistentes ou com susceptibilidade dose dependente ao fluconazol (*C. krusei* e *C. glabrata*), respectivamente (BLUMBERG, 2001; CUNHA & DIAS, 2007). Com relação aos antifúngicos mais empregados: o fluconazol e a anfotericina B desoxicolato, apresentaram respectivamente, frequências de 61% e 22%. O maior emprego destes antifúngicos na prática clínica destes hospitais deve-se ao maior conhecimento das equipes médicas e das comissões de infecções hospitalares sobre a eficácia destes antifúngicos, acrescida ao fator financeiro que impede a utilização rotineira de outros antifúngicos (casposfungina, anfotericina B lipossomal) por serem mais onerosos.

O aumento na frequência de infecções hematogênicas por leveduras do gênero *Candida* (candidemia) tem sido observado particularmente entre pacientes em uso de antibioticoterapia, bloqueadores H_2 , uso de corticosteróides, nutrição parenteral, e em pacientes expostos a múltiplos procedimentos invasivos (ZEICHNER & PAPPAS, 2006; FRANÇA *et al*, 2008). Ao associar as exposições de risco avaliadas com candidemia, foi observada significância estatística apenas para os bloqueadores H_2 , corticosteróides e nutrição parenteral.

Na associação entre exposições de risco avaliadas e candidúria foi observada significância estatística em anormalidades do trato urinário, diabetes e o uso de sonda vesical urinária.

Indivíduos hígidos raramente apresentam infecções urinárias por leveduras do gênero *Candida* (candidúria). Em pacientes hospitalizados, sob determinadas condições, a infecção fúngica por *Candida* spp é previsível em vista do acentuado incremento de sua incidência nas últimas décadas. Doenças crônicas e degenerativas, idade avançada, prematuridade, neoplasias e alterações do trato urinário representam condições frequentemente associadas à candidúria. Além disso, diabetes é considerada a doença de base mais frequentemente

encontrada nestes pacientes, condição esta associada à neuropatia autonômica que pode evoluir com retenção urinária, infecção urinária bacteriana (associada ao uso recorrente de antibióticos) e necessidade de sondagem de alívio, onde o tempo de uso deste dispositivo parece ter relação direta com o risco de desenvolver candidúria (WINGARD *et al*, 1979; FISHER *et al*, 1995; OLIVEIRA *et al*, 2001; COLOMBO, 2007; COLOMBO & GUIMARÃES, 2007).

No Brasil, as principais espécies causadoras de candidemia são: *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis*, sendo que *Candida albicans* é a espécie mais freqüentemente isolada nas casuísticas mundiais (COLOMBO, 2000; COLOMBO & GUIMARÃES, 2003; COLOMBO *et al*, 2006).

Considerando a distribuição das espécies de leveduras do gênero *Candida* nas unidades hospitalares estudadas foi observado predomínio de *Candida albicans*, seguida de *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata* e *Candida krusei*. Nos estudos de Prado (2009), houve o predomínio de *C. tropicalis*, seguida de *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata* e *Candida rugosa*.

Em relação aos episódios de candidemia, foi possível observar que a espécie *C. albicans* foi a mais isolada nos hospitais universitários de Cuiabá – MT, corroborando com os estudos de outros autores (GODOY *et al*, 2003; COLOMBO *et al*, 2007; NUCCI & COLOMBO, 2007; PAULA *et al*, 2007; FRANÇA *et al*, 2008; PRADO, 2009).

Como mencionado anteriormente, *C. albicans* foi a espécie mais isolada em casos de candidemia neste estudo. Nucci & Colombo (2007) avaliaram os aspectos clínicos, epidemiológicos e microbiológicos referentes a 188 episódios registrados em 12 hospitais terciários incluindo 10 cidades das regiões Sul, Sudeste e Central do Brasil em dois períodos – Março/2003 a Dezembro/2004 (712 episódios de candidemia em 11 centros) e Abril/2005 a Fevereiro/2006 (212 episódios em 5 centros). De um total de 924 episódios de candidemia, *C. albicans* (41,5%) foi a espécie mais freqüente seguida por *C. tropicalis* (20%) e *C. parapsilosis* (20%). Estes dados coincidem com os encontrados neste estudo, porém foi observado um maior predomínio de *C. parapsilosis* sobre *C. tropicalis*.

A alta prevalência de *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* como agentes etiológicos de candidemia na América do Sul tem sido registrada por outros pesquisadores (COLOMBO *et al*, 1999; COLOMBO *et al*, 2003; COLOMBO *et al*, 2006, PAULA *et al*, 2007).

Brito *et al* (2006), relatou a associação entre candidemia por *C. parapsilosis* e presença de cateter venoso central, sugerindo que a presença de cateter venoso central seria o principal modo de aquisição desta espécie a partir de uma fonte externa. Sua maior

frequência em crianças e recém-nascidos prematuros internados em unidades de terapia intensiva, com prevalência de 17 a 50% dos casos é relatada por Colombo & Guimarães (2003).

Embora a frequência de *C. krusei* tenha sido pequena neste estudo, esse patógeno hospitalar ocasional, está relacionado à pacientes portadores de doenças hematológicas malignas e/ou submetidos a transplante de medula óssea. Alguns autores relataram *C. krusei* em pacientes neutropênicos com uso prolongado de fluconazol (COLOMBO & GUIMARÃES, 2003). No caso deste paciente em particular, os fatores de risco associados à candidemia por *C. krusei*, foram: uso de mais de 5 antibióticos, uso prévio de antifúngicos, uso de corticosteróides, doença do trato gastrintestinal, uso de cateter venoso central e cirurgia.

O espécime clínico urina foi o material que contribuiu com o maior número de isolamentos. Das uroculturas avaliadas, *C. albicans* foi a mais prevalente (41,3%), seguida de *C. tropicalis* (8,7%). Silva *et al* (2007) em um estudo de candidúria em pacientes infantis (de 0 a 7 anos) encontrou como espécie mais freqüente *C. albicans* (56%), seguida de *C. tropicalis* (20%) corroborando com os resultados encontrados neste trabalho. Conforme Kauffman *et al* (2000 apud OLIVEIRA *et al*, 2001) nos EUA foram reunidos 861 casos de candidúria onde *Candida albicans* respondeu por 52% dos isolados, seguido por *Candida glabrata* e *Candida tropicalis*. Apesar do predomínio de *Candida albicans*, há um aumento na incidência de espécies não-albicans como agentes de infecção do trato urinário no Brasil, principalmente relacionadas à *C. tropicalis*. Prado (2009) obteve uma maior prevalência para *C. tropicalis* (57,8%) seguida de *C. albicans* (28,9%) em 45 isolados de urina avaliados.

O número restrito de isolados obtidos de outros materiais clínicos (aspirado traqueal, líquidos biológicos, secreções e lavado broncoalveolar e dispositivo hospitalar – ponta de cateter) dificultou a comparação da distribuição de espécies detectadas com outras casuísticas. Vale ressaltar ainda que a maioria dos estudos registrados na literatura aponta série de casos em períodos mais ou menos prolongados refletindo episódios de candidemia. A distribuição das espécies de leveduras do gênero *Candida* referente a outros espécimes clínicos foi explicitada no capítulo resultados.

Porém, em relação à cultura de ponta de cateter, foi observada uma mesma frequência 5 (35,7%) para *C. tropicalis* e valor idêntico para *C. parapsilosis*; não obstante *C. albicans* com uma frequência de 4 (28,6%). Esses achados reforçam a importância das espécies não-albicans no desencadeamento de infecções invasivas em pacientes internados expostos a

diversos procedimentos invasivos, tais como a implantação de cateteres, principalmente cateter venoso central, como foi encontrado no presente estudo.

Em relação à distribuição das leveduras identificadas por unidade de internação nos hospitais universitários foi observado que as UTIs compareceram com um maior número de casos de IH por leveduras do gênero *Candida* 63 (69,2%) em relação a todas as outras clínicas estudadas. Na UTI adulto *C. albicans* foi a mais freqüente, assim como *C. parapsilosis* foi prevalente na UTI neonatal e *C. tropicalis* na UTI coronariana, apresentando-se assim, como um fator de risco relevante para o desenvolvimento de infecções hospitalares.

Paula *et al* (2007) em um estudo realizado com amostras fúngicas oriundas dos hospitais da rede pública do Estado de São Paulo, observaram que as leveduras mais isoladas em casos de candidemia e candidúria foram: *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis*.

Considerando os achados de Paula *et al* (2007), referentes à avaliação de cinco hospitais terciários da rede pública do Estado de São Paulo (médio e grande porte), foi possível constatar que no Hospital A (infantil), com um grupo de estudo constituído de pacientes de 0 a 7 anos avaliados no período compreendido entre 2003-2006, nos casos de candidúria *C. albicans* teve alta freqüência (58,3%), enquanto espécies não-albicans predominaram em casos de candidemia (69,17%). No hospital B (infantil), onde o grupo de estudo foi representado por neonatos de alto risco no período de 2006 a 2007, foi observada uma taxa de mortalidade de 42% e incidência de 2,3%, onde a colonização oral esteve relacionada diretamente aos casos de sepse. Este achado não foi avaliado nos hospitais em Cuiabá-MT.

Ainda, no hospital C, onde adultos e crianças representaram a população de estudo e a incidência de IHF variou de 3,9% a 5,0%. *C. albicans* e *C. parapsilosis* foram as espécies mais comuns nos casos de candidemia e o setor com maior freqüência foi a UTI neonatal (32% dos casos). No hospital D, da mesma forma a população foi constituída por adultos e crianças; foram constatados 25 casos de IHF e 80 casos de colonização por fungos. A mortalidade foi de 40% (dos 25 casos) e a incidência de 2,5% em 4 anos de estudo (2002-2006).

Finalmente o hospital E, foi avaliado quanto à freqüência das leveduras do gênero *Candida* isoladas de diversos materiais clínicos, onde *C. albicans* foi a mais prevalente. Este achado corrobora com os encontrados neste estudo que apontou *C. albicans* como a espécie mais freqüente em diferentes materiais clínicos.

Em síntese, pode-se afirmar que os estudos sobre candidemia têm documentado diferenças nas taxas e epidemiologias das distintas regiões geográficas e peculiaridades associadas às unidades hospitalares. O clássico estudo de Colombo *et al* (2006), sobre a epidemiologia da candidemia no Brasil, revela um aumento dos episódios de candidemia nos hospitais terciários brasileiros. Este trabalho considera taxa igual a 2,49 casos por 1000 admissões e 0,37 episódios por 1000 pacientes-dia sendo 2 a 15 vezes maiores do que aquelas reportadas para os hemisférios Norte, incluindo os EUA (0,28 a 0,96 por 1000 admissões) (JARVIS, 1995; PITTET & WENZEL, 1995, WISPLINGHOFF *et al*, 2004), Canadá (0,45 por 1000 admissões) (MACPHAIL *et al*, 2002), Europa (0,20 a 0,38 por 1000 admissões) (TORTORANO *et al*, 2004).

Uma combinação de fatores contribuem para essas maiores taxas de candidemia no Brasil, incluindo dificuldades de implementação de programa eficaz de controle de infecção hospitalar, número limitado de funcionários nas unidades de saúde em unidades de terapia intensiva e profilaxia, práticas menos agressivas de terapias antifúngicas empíricas em pacientes de alto risco.

Contudo, os dados de forma geral obtidos neste estudo destacaram a importância de caracterizar correta e especificadamente as espécies de leveduras do gênero *Candida* para o conhecimento do perfil epidemiológico regional e de cada unidade hospitalar.

No entanto, os dados apresentados podem estar subestimados, devido possivelmente a ausência de crescimento de fungos *in vitro*, ou mesmo pela instituição de terapêutica empírica sem coleta de material clínico destinado ao diagnóstico laboratorial de IHF.

Este trabalho mostra em Mato Grosso, em intervalo de tempo definido (2008 - 2009) o perfil epidemiológico em uma abordagem mais detalhada com relação ao estudo anterior feito por Prado envolvendo o período compreendido entre 2006 a 2008 dos hospitais universitários de Cuiabá - MT. Além disso, foi possível realizar comparações dos dados obtidos, enfatizando as exposições de risco associadas às infecções hospitalares por leveduras do gênero *Candida* levantadas, com os registros realizados em diferentes regiões geográficas brasileiras. Vários outros trabalhos reportam dados referentes aos outros países e regiões (Europa, América do Norte, etc.), porém, os estudos brasileiros e respectivas realidades das unidades hospitalares locais merecem ser criteriosamente avaliadas e comparadas.

7 CONCLUSÕES

7.1 – A frequência de IH por leveduras do gênero *Candida* nos hospitais universitários de Cuiabá-MT foi semelhante à média brasileira, para essa mesma clientela.

7.2 – A letalidade por infecções hospitalares por leveduras do gênero *Candida* foi muito alta.

7.3 – A prematuridade e o baixo peso ao nascer foram as exposições de risco mais importantes entre os recém-nascidos diagnosticados com IH por leveduras do gênero *Candida*. O uso de antibióticos, procedimentos invasivos (implantação de cateteres, sondas vesical/urinária, ventilação mecânica, cirurgia) bloqueadores H₂, múltiplas transfusões sanguíneas, tempo de internação ≥ 21 dias e dieta enteral foram as exposições de risco mais freqüentes entre adultos com IH por leveduras do gênero *Candida*.

7.4 - Considerando as unidades de internação foi observado que as UTIs (adulto e neonatal) foram aquelas que contribuíram como o maior número de casos referentes às infecções hospitalares por leveduras do gênero *Candida*.

7.5 - A espécie *C. albicans* foi a mais freqüentemente isolada tanto em candidemia como em candidúria apresentada por pacientes com IH por leveduras do gênero *Candida*.

8 REFERÊNCIAS

1. ANDRADE, D; ANGERAMI, E.L.S. Reflexões acerca das infecções hospitalares às portas do terceiro milênio. **Medicina**, Ribeirão Preto, n. 32, p. 492-497, out./dez. 1999.
2. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Curso Básico de Controle de Infecção Hospitalar: Caderno A - Epidemiologia para o Controle de Infecção Hospitalar**. ANVISA, 2000a.
3. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Curso Básico de Controle de Infecção Hospitalar: Caderno B - Principais Síndromes Infecciosas Hospitalares**. ANVISA, 2000b.
4. BENENSON, A. S, CHIN, J. **Control of communicable diseases manual**. Washington: American Public Health Association, p. 533-545, 1995.
5. BRACHMAN, P. S. Epidemiology of nosocomial infections. In: BENNETT, J. V. *et al.* **Hospital Infections**. Boston: Brown and Company, p. 11-20, 1992.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 2616, de 12 de maio de 1998. **Diário Oficial da União**, Brasília, 13 mai. 1998.
7. BRITO, L. R; GUIMARÃES, T; NUCCI, M, *et al.* Clinical and microbiological aspects of candidemia due to *Candida parapsilosis* in Brazilian tertiary care hospitals. **Med. Mycol.** v.28, p.321-324, 2006.
8. BLUMBERG, H. M. *et al.* Risk Factors for Candidal Bloodstream Infections in Surgical Intensive Care Unit Patients: The NEMIS Prospective Multicenter Study. **CID.** v. 33, jul. 2001.
9. BORGES, R. M. *et al.* Fatores de risco associados à colonização por *Candida* spp em neonatos internados em uma unidade de terapia intensiva neonatal brasileira. **Rev Soc Bras Med Trop.** n. 42 (4), p. 431-435, jul./ago. 2009.
10. CAMPBELL, M. C; STEWART, J. L. Identification of individual fungal isolates. In: **The Medical Mycology Handbook**. New York: John Wiley & Sons, p. 210-348, 1980.

11. CANTÓN, E; VIUDES, A; PEMÁN, J. Infección sistêmica nosocomial por leveduras. **Rev Iberoam Micol.** n. 18, p. 51-55, 2001.
12. CANUTO, M. M; RODERO, F. G. Antifungal drug resistance to azoles and polyenes. **Lancet Infect Dis.** v. 2, sep. 2002.
13. CARRILLO MUNÓZ, A. J; *et al.* Evaluación del medio Chromalbicans Agar para la identificación presuntiva de *Candida albicans*. **Rev Iberoam Micol.** v. 18, p. 501-508, 2001.
14. CARVALHO, E. S; MARQUES, S. R. Infecção hospitalar em pediatria. **J Ped.** v. 75, n. 1, 1999.
15. CAVASSANI, V. G. S; SOBRINHO, J. A; HOMEM, M. G. N; RAPOPORT, A. Oral Candidiasis as prognostic marker of HIV-infected patients. **Rev Bras Otorrinolaringol.** v. 68, n. 5, p. 630-634, 2002.
16. CHANG, M. R *et al.* Candida Bloodstream Infection: Data from a Teaching Hospital in Mato Grosso do Sul, Brazil. **Rev Inst Med Trop São Paulo.** v.50 (5), p. 26-268, 2008.
17. COLOMBO, A. L; NUCCI, M; SALOMÃO, R *et al.* High rate of non-albicans candidemia em Brazilian tertiary care hospital. **Diagn Microbiol Infect Dis.** v. 34, p. 281-286, 1999.
18. COLOMBO, A. L. Diagnóstico de doenças fúngicas oportunistas: O grande desafio para os centros médicos de atendimento terciário. **Prática Hospitalar.** n. 52, jul./ago. 2007.
19. COLOMBO, A. L. Epidemiologia, diagnóstico e tratamento das infecções fúngicas em unidade de terapia intensiva. **Curso sobre infecção no paciente grave (apostila).** Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB). p. 09-32, mai. 2007. Disponível em: <<http://www.infectologia.org.br>>. Acessado em: Janeiro de 2009.
20. COLOMBO, A. L; GUIMARÃES, T. Candidúria: uma abordagem clínica e terapêutica. **Rev Soc Bras Med Trop.** n. 40, n. 3, p. 332-337, mai./jun. 2007.
21. COLOMBO, A. L; GUIMARÃES, T. Epidemiologia das infecções hematogênica por *Candida* spp. **Rev Soc Bras Med Trop.** n. 36, set./out. 2003.

22. COLOMBO, A. L; NUCCI, M; PARK, B. J *et al.* Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. **JCM**. v. 44, n. 8, p. 2816-2823, ago. 2006.
23. COOKE, V. M; MILES, R. J; PRICE, R. G; MIDGLEY, G; KHAMRI, W; RICHARDSON, A. C. New Chromogenic Agar Medium for the Identification of *Candida* spp. **Apl Environmen Microbiol**. v. 68, n.7, p. 3622–3627, 2002.
24. CORDONNIER, C *et al.* Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled Trial. **CID**. n. 48, apr. 2009.
25. COUTO, R. C; PEDROSA, T. M. G; NOGUEIRA, J. N. **Infecção hospitalar epidemiologia e controle**. Rio de Janeiro: Medsi, 2 ed, p. 01-06, 1999.
26. COUTO, P *et al.* Infecção hospitalar: critérios para instalação e atuação da comissão responsável, medidas profiláticas e emprego da antibioticoterapia. **Rev Bras Ortop**. v. 31, n. 10, out. 1996.
27. CUNHA, C. A; DIAS, V. M. C. H. Tratamento das infecções de corrente sanguínea relacionada a cateter intravascular. **Curso sobre infecção no paciente grave (apostila)**. Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB). p. 33-44, mai. 2007. Disponível em: < <http://www.infectologia.org.br> > Acessado em: Janeiro de 2009.
28. DAMIANE, D; *et al.* Corticoterapia e suas repercussões: a relação custo benefício. **Pediatria**. v. 1, p. 71-82, 2001.
29. DICKSON, S. Healthcare-associated infections in the intensive care unit. **Anaesth Intensive Care**. v. 10, n.4, p. 172-175, 2009.
30. FAVALESSA, Olívia Cometti. **Caracterização e perfil de susceptibilidade *in vitro* a drogas antifúngicas de leveduras dos gêneros *Candida* e *Cryptococcus* isoladas de pacientes HIV positivos procedentes dos serviços de saúde de Cuiabá e Várzea Grande-MT**. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde). Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Federal de Mato Grosso. Cuiabá, 2009.
31. FERNANDES, A. T; *et al.* **Infecção hospitalar e suas interfaces na área de saúde**. v.1. São Paulo: Atheneu, 2000.

32. FISHER, J. F; NEWMAN, C. L; SOBEL, J. D. Yeast in the urine: solutions for budding problem. **Clin Infect Dis.** v. 20, p. 183-189, 1995.
33. FONTANA, R. T. As infecções hospitalares e a evolução histórica das infecções. **Rev Bras Enferm.** v. 59, n. 5, p. 703-706, set./out. 2006.
34. FRANÇA, J. C. B. **Estudo das candidemias no Hospital de Clínicas no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2004.** Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde). Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2006.
35. FRANÇA, J. C. B; RIBEIRO, C. E. L; QUEIROZ-TELLES, F. Candidemia em um hospital terciário brasileiro: incidência, frequência das diferentes espécies, fatores de risco e susceptibilidade aos antifúngicos. **Rev Soc Bras Med Trop.** n. 41, n. 1, p. 23-28, jan./fev. 2008.
36. FRIDKIN, S. K; JARVIS, W. R. Epidemiology of nosocomial fungal infections. **Rev Clin Microbiol,** v.9, n. 4, p. 499-511, oct. 1996.
37. FRIDKIN, W. E; JARVIS, W. R. Epidemiology of nosocomial fungal infections in the 1990s. **Rev Iberoam Micol.** v. 15, p. 2-6, 1998.
38. FURASTÉ, P. A. **Normas Técnicas para o Trabalho Científico:** explicitação das normas da ABNT. 15 ed. Porto Alegre: s.n. 2009.
39. GODOY, P *et al.* Species distribution and antifungal susceptibility profile of *Candida* spp. Bloodstream isolates from Latin American hospitals. **Mem Inst Oswaldo Cruz.** v. 98, n. 3, p. 401-405, apr. 2003.
40. GOMEZ-LOPEZ, A; ALASTRUEY-IZQUIERDO, A; RODRIGUEZ, D; *et al.* Prevalence and susceptibility profile of *Candida metapsilosis* and *Candida orthopsilosis*: results from population-based surveillance of candidemia in Spain. **Rev Antimicrob Agents Chemother.** v. 52, n. 4, p. 1506-1509, apr. 2008.
41. GÜRCÜOĞLU, E; *et al.* Epidemiology of nosocomial candidaemia in university hospital: a 12 year study. **Epidemiol Infect.** p. 1-8, 2009.

42. HAHN, R. C; PRADO, K. S; DIAS, L. B; BRAGA, H. R; *et al.* Candidíase em um hospital universitário Mato-grossense: incidência, frequência das diferentes espécies e susceptibilidade aos antifúngicos. **Prática Hospitalar**. n. 60, nov./dez. p. 69-72, 2008.
43. HAZEN, K. C. New and emerging yeast pathogens. **Clin Microbiol Rev**. v. 8, Oct. p. 462-478, 1995.
44. HINRICHSEN, S. L *et al.* Candidemia em hospital terciário do Nordeste do Brasil. **Rev Soc Bras Med Trop**. v. 41, n. 4, jul. /ago. p. 394-398, 2008.
45. JARVIS, W. R. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. **Clin Infect Dis**. v. 20, p. 1526-1530, 1995.
46. KAUFFMAN C. A *et al.* Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. **Clin Infect Dis**. v. 30, p. 14-18, 2000 **apud** OLIVEIRA, R. D. R *et al.* Infecção urinária hospitalar por leveduras do gênero *Candida*. **Rev Ass Med Brasil**. v. 47, n.3, p. 231-235, 2001.
47. KNOBEL, E; BEER, I. Objetivos hemodinâmicos na sepse. **Prática Hospitalar**. n. 38, mar./abr. 2005.
48. KONEMAN, E. W; ALLEN, S. D; DOWELL, V. R; SOMMERS, H. M. Micologia. In: **Diagnóstico Microbiológico**. 2 ed. São Paulo: Médica Panamericana. p. 537-599, 1989.
49. KONEMAN, E. W; ALLEN, S. D; JANDA, W. M; SCHRECKENBERGER, P. C; WINN, W. C. Micologia. In: **Diagnóstico Microbiológico**. 5 ed. São Paulo: Médica e Científica. p. 1053-1054, 2001.
50. KUMAR, V; ABBAS, A. K; FAUSTO, N; MITCHELL, R. N. **Robbins Patologia básica**. 8 ed, Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
51. KWON-CHUNG, K. J; BENNETT, J. E. **Medical Mycology**. 4 ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992.
52. LACAZ, C. S; PORTO, E; MARTINS, J. E. C; HEINS-VACCARI, E. M; MELLO, N. T. Leveduras de interesse médico. In: **Tratado de Micologia Médica Lacaz**. 9 ed. São Paulo: Sarvier. p. 123-153, 2002.

53. LACAZ, C. S; PORTO, E; MARTINS, J. E. C. Leveduroses profundas com especial referência às infecções por *Candida*. In: **Micologia Médica**. São Paulo: Servier. p. 216-225, 1991.
54. LESER, W; BARBOSA, V; BARUZZI, R. G; RIBEIRO, M. B. D; FRANCO, L. J. **Elementos de epidemiologia Geral**. Rio de Janeiro: Atheneu. p. 89-109, 1985.
55. LÓPEZ, C; GIRO, L; RAMOS, L *et al.* Comparación de diferentes métodos para La identificación de espécies Del gênero *Candida*. **Rev Argent Microbiol**. v. 37, p. 16-21, 2005.
56. MACPHAIL, G. L *et al.* Epidemiology, treatment and outcomes of candidemia: a five-year review at three Canadian Hospital. **Mycoses**. v. 45, p. 141-145, 2002.
57. MADERGAN, R. C *et al.* *Candida albicans* proteinases. **Braz J Oral Sci**. v. 5, n. 16, p. 944-952, jan./mar. 2006.
58. MALUCHE, M. E; SANTOS, J. I. *Candida* spp. e infecções hospitalares: aspectos epidemiológicos e laboratoriais. **RBAC**, v. 40, n.1, p. 65-67, 2008.
59. MARIANO, P. L. S; MILAN, E. P; MATTA, D. A; COLOMBO, A. L. *Candida dubliniensis* identification in Brazilian yeast stock collection. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. v. 98, n. 04, jun. 2003.
60. MARTINS, J. F. L *et al.* Resistência a antibióticos de *Staphylococcus aureus* isolados de dietas enterais em um hospital público de Minas Gerais. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**. v. 28, n. 1, jan./jun. p. 9-14, 2007.
61. MATTA, V. L. R *et al.* Antifungal drug susceptibility profile of *Pichia anomala* isolates from patients presenting with nosocomial fungemia. **Antimicrob Agents Chemother**. v. 51, n.4, apr. p. 1573-1576, 2007.
62. MEDEIROS, E. A. S. Epidemiologia, diagnóstico e prevenção das pneumonias associadas à assistência à saúde. **Curso sobre infecção no paciente grave (apostila)**. Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB). p 33-44, mai. 2007. Disponível em: < <http://www.infectologia.org.br> > Acessado em: Janeiro de 2009.

63. MEDEIROS, A. C *et al.* Infecção hospitalar em pacientes cirúrgicos de hospital universitário. **Acta Cir Bras.** v. 18 (1), 2003.
64. MEDRANO, D. J. A *et al.* Candidemia in a brazilian hospital: The importance of *Candida parapsilosis*. **Rev Inst Med Trop.** v. 48 (1), jan./fev. p. 17-20, 2006.
65. MELHEM, M. S. C. Resistência de *Candida* e outras leveduras a anfotericina B e fluconazol. **Manual de microbiologia clínica aplicada ao controle de infecção hospitalar.** APECIH. 2 ed, p. 135-137, 2004.
66. MIRANDA, L. N *et al.* *Candida* colonisation as a source for candidaemia. **J Hosp Infect.** n. 72, p. 9-16, 2009.
67. MILAN, E. P; SANT'ANA, P. L; MELO, A. S. A *et al.* Multicenter prospective surveillance of oral *Candida dubliniensis* among adult Brazilian human immunodeficiency virus-positive and AIDS patients. **Diagn microbiol infect Dis.** v. 41, p. 29-35, 2001.
68. MORAES, S. P *et al.* Influência de bloqueadores H₂ no processo de cicatrização gástrica. **Rev Colégio Brasileiro de cirurgias.** XXVI, n. 3, 1999.
69. MORETTI, M. L. A importância crescente das infecções fúngicas. **Rev Panam Infectol.** v. 9 (2), p. 08-09, 2007.
70. MUSSI-PINHATA, M. M; REGO, M. A. C. Particularidades imunológicas do pré-termo extremo: um desafio para a prevenção da sepse hospitalar. **J Ped.** v. 81, n.1, p. 59-68, 2005.
71. NOUÉR, S. A. Prevenção de infecções relacionadas com cateteres vasculares em unidades de terapia intensiva. **Curso sobre infecção no paciente grave (apostila).** Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB). p 77-81, mai. 2007. Disponível em: < <http://www.infectologia.org.br> > Acessado em: Janeiro de 2009.
72. NUCCI, M; COLOMBO, A. L. Risk factors for breakthrough Candidemia. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis.** v. 21, p. 209-211, 2002.

73. NUCCI, M; COLOMBO, A. L. Candidemia due to *Candida tropicalis*: clinical, epidemiologic, and microbiologic characteristics of 188 episodes occurring in tertiary care hospital. **Diag Microbiol and Infect Dis.** v. 58, p. 77 - 82, 2007.
74. OLIVEIRA, A. F *et al.* Evolução nutricional de crianças hospitalizadas e sob acompanhamento nutricional. **Rev Nutr.** v. 18 (3), mai./jun., p. 341-348, 2005.
75. OLIVEIRA, A. L; NUCCI, M. Novas Opções em Terapia Antifúngica Empírica em Pacientes Neutropênicos. **Prática hospitalar.** n. 39, mai./jun. 2005.
76. OLIVEIRA, R. D. R; MAFFEI, C. M. L; MARTINEZ, R. Infecção urinária hospitalar por leveduras do gênero *Candida*. **Rev Ass Med Brasil.** v. 47, n. 3, p. 231-235, 2001.
77. OPILLA, M. Epidemiology of bloodstream infection associated with parenteral nutrition. **AJIC.** v. 36, n. 10, dec. 2008.
78. OSÓRIO, J. J. C; ROMÁM, A. R; TORRE-CISNEROS, J. Espectro y factores de riesgo de La infección fúngica invasora. **Enferm Infecc Microbiol Clin.** v. 25, n. 7, p. 467-476, 2007.
79. PALMER, S; GIDDENS, J; PALMER, D. **Infection control.** Skidmore-Roth Publihing, El Paso, p. 35-41, 1996.
80. PASQUALOTTO, A. C.; ANTUNES, A. G. V.; SEVERO, L. C. *Candida guilliermondii* as the aetiology of candidosis. **Rev Inst Med Trop S Paulo.** v. 48 (3), may./jun., p. 123-127, 2006.
81. PAULA, C. R *et al.* Nosocomial infection in newborns by *Pichia anomala* in a Brazilian intensive care unit. **Medical Mycology (Oxford).** v. 44, p. 479-484, 2006.
82. PAULA, C. R *et al.* Infecção hospitalar fúngica: experiência em hospitais públicos de São Paulo. **Prática Hospitalar,** n. 52, jul./ago. 2007.
83. PAUW, B. E; PICAZO, J. J. Present situation in the treatment of invasive fungal infection. **Antimicrob Agents Chemother,** v. 32, n. 2, 2008.
84. PFALLER, M. A; DIEKEMA, D. J. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. **Rev Clin Microbiol.** v. 20, n. 1, jan., p. 133-163, 2007.

85. PITTET, D; WENZEL, R. P. Nosocomial bloodstream infections. Secular trends in rates, mortality, and contribution to total hospital deaths. **Arch Intern Med.** v. 155, p. 1177-1184, 1995.
86. PRADO, Katherine Silva Campos. **Infecção hospitalar fúngica:** identificação fenotípica e perfil de susceptibilidade *in vitro* aos antifúngicos de leveduras do gênero *Candida* isoladas de pacientes internados nos hospitais universitários de Cuiabá – MT – Brasil. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde). Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Federal de Mato Grosso. Cuiabá, 2009.
87. QUINDÓS, G; ALONSO-VARGAS, R; HELOU, S; ARECHAVALA, A; MAZUELOS, E. G; NEGRONI, R. Evaluación de un nuevo método de cultivo cromógeno (*Candida* ID) para el aislamiento e identificación presuntiva de *Candida albicans* y otras levaduras de interés médico. **Rev Iberoam Micol.** n. 18, p. 23-28, 2001.
88. RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia.** 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p. 347-350, 2001.
89. RIPPON, J. W. Candidiasis. *In: Medical Mycology. The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes.* 3 ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company. p. 536-581, 1988.
90. RODERO, L. M; LOSSO, C; CANTEROS, F; HOCHENFELLNER, C; DAVEL, G. *Candida dubliniensis*: primer aislamiento en Argentina. **Rev Argent Microbiol.** v. 30, p. 39-41, 1998.
91. RODRIGUEZ, L. Infecções fúngicas: o que há de novo? **Prática Hospitalar.** n. 53, p. 65-66, set./out. 2007.
92. SAIMAN, L; LUDINGTON, E; PFALLER, M *et al.* Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. **Pediatr Infect Dis J.** v. 19, n. 4, apr. p. 319-24, 2000.
93. SALAS, I; GARCIA, J; MIRANDA, K. Factores de virulência em cepas *Candida albicans*. **Rev Costarric Cienc Méd.** v. 21, n. 1-2, jun. 2000.
94. SALAVERT, M. Prophylaxis, pre-emptive or empirical antifungal therapy: which is best in non-lung transplant recipients? **Antimicrob Agents Chemother.** v. 32, n. 2, 2008.

95. SANDVEN, P. Epidemiology of candidemia. **Rev Iberoam Micol.** v. 17, p. 73-81, 2000.
96. SANO, A; VILELA, M. M. S; TAKAHASHI, I *et al.* Isolation of *Candida dubliniensis* from the oral cavity of a positive child in Brazil. **Jap J med Mycol.** v. 4, p.177-181, 2000.
97. SANTOS JÚNIOR, I. D *et al.* Características gerais da ação, do tratamento e da resistência fúngica ao fluconazol. **Scientia medica, Porto alegre: PUC-RS.** v. 15, n. 3, jul./set. 2005.
98. SIDRIM, J. J. C; MOREIRA, J. L. B. **Fundamentos clínicos e laboratoriais da micologia médica.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.
99. SILVA, E. H; RUIZ, L. D. A. S; MATSUMOTO, F. E *et al.* Candiduria in a public hospital of São Paulo (1999-2004): characteristics of the yeast isolates. **Rev Inst Med Trop São Paulo.** v. 46, n. 6, nov./dez., p. 349-53, 2007.
100. SILVA JÚNIOR, J. M; CEZÁRIO, T. A; TOLEDO, D. O *et al.* Transfusão Sangüínea no Intra-Operatório, Complicações e Prognóstico. **Rev Bras Anesthesiol.** v. 58, n. 5, set/out., p. 447-461, 2008.
101. SOUNIS, E. **Epidemiologia geral.** Rio de Janeiro: Atheneu, p. 41-45, 1985.
102. SULLIVAN *et al.* *Candida dubliniensis* sp. nov.: phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidosis in HIV-infected individuals. **Microbiology.** v. 141, jun., p. 1507-1521, 1995.
103. TALAAT *et al.* Surveillance of catheter-associated urinary tract infection in 4 intensive care units at Alexandria university hospitals in Egypt. **Am J Infect Control.** *In press.* 2009.
104. TAMURA, N. K; NEGRI, M. F. N; BONASSOLI, L. A; SVIDZINSKI, T. I. E. Fatores de virulência de *Candida* spp isoladas de cateteres venosos e mãos de servidores hospitalares. **Rev Soc Bras Med Trop.** n. 40, n. 1, jan./fev., p. 91-93, 2007.
105. TAVANTI, A; DAVIDSON, A. D; GOW, N. A. R *et al.* *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis* spp. Nov. to replace *Candida parapsilosis* groups II and III. **Rev J Clin Microbiol.** v. 43, n. 1, jan., p. 284-292, 2005.

106. TEMPLETON, A *et al.* Multilumen Central Venous Catheters Increase Risk for Catheter-Related Bloodstream Infection: Prospective Surveillance Study. **Infection**. v. 36, n. 4, 2008.
107. TRICK, W. E; JARVIS, W. R. Epidemiology of nosocomial fungal infection in the 1990s. **Rev Iberoam Micol**. v. 15, p. 2-6, 1998.
108. TORTORANO, A. M *et al.* Epidemiology of Candidemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Hospital-Based Surveillance study. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**. v. 23, n. 4, p. 317-322, 2004.
109. VAN DER WALT, J. P; YARROW, D. Methods for the isolation, maintenance, classification and identification of yeast. In.: Kreger-van NJW. editores. **The Yeast**. Amsterdam: Elsevier Publishers. B. V. p. 45-104, 1984.
110. VIDIGAL, P. G; SVIDZINSKI, T. I. E. Leveduras nos tratos urinário e respiratório: infecção fúngica ou não? **J Bras Patol Med Lab**. v. 45, n. 1, fev., p. 55-64, 2009.
111. VINCENT, J.L; ANAISSIE, E; BRUINING, H; DEMAJO, W; PITTET *et al.* Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic *Candida* infection in surgical patients under intensive care. **Intensive care Med**. v. 24, p. 206-216, 1998.
112. VIUDES, A *et al.* Candidemia at a Tertiary Care Hospital: Epidemiology, Treatment, Clinical Outcome and Risk Factors for Death. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**. v. 21, p. 767-774, 2002.
113. WINGARD, J. R; WERZ, W. G; SARAL, R. *Candida tropicalis*: a major pathogen in immunocompromised patients. **Ann Intern Med**. v. 91, p. 539-43, 1979.
114. WISPLINGHOFF, H *et al.* Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis 24,179 cases from prospective nationwide surveillance study. **Clin Infect Dis**. v. 39, p. 309-317, 2004.
115. ZEICHNER, L. O, PAPPAS, P. G. Invasive candidiases in the care unit. **J Crit Care Med**. v. 34, p. 857-863, 2006.
116. ZITVOGEL, L *et al.* The anticancer immune response: indispensable for therapeutic success? **J Clin Invest**. v. 118, n. 6, jun., p. 1991-2001, 2008

9 APÊNDICE

APÊNDICE A – Ficha epidemiológica de análise dos prontuários

FICHA EPIDEMIOLÓGICA DE ANÁLISE DE PRONTUÁRIOS			
NOME:			Nº. PACIENTE:
DATA DE NASC: / /	DADE:	SEXO: () F () M	TEL:
Nº. PRONTUÁRIO:	PROCEDÊNCIA: () HGU () HUJM	Nº. LABORATORIAL:	
NATURALIDADE:	DATA DE COLETA: / /	CULTURA DE VIGILÂNCIA: () SIM () NÃO	
Se sim, resultado: () SWAB AXILAR _____ () SWAB ANAL _____			
LOCAL:			
() Clínica cirúrgica () Clínica médica () G.O () Particular () TMO			
() Pediatria () UTI/adulto () UTI/neonatal () UTI/coronariana			
HOUE TRANSIÇÃO DE CLÍNICAS? De: _____ para: _____			
DATA DE ADMISSÃO: / / DATA DE SAÍDA: / / TEMPO DE INTERNAÇÃO: _____			
CAUSA DA INTERNAÇÃO:			
CIRURGIA, QUAL TIPO?			
MATERIAL CLÍNICO:			
() Sangue () Urina _____ UFC/ml () Lavado brônquico () Aspirado brônquico () Lavado traqueal			
() Aspirado traqueal () Secreção _____ () Abscesso _____			
() Fragmento sonda traqueal () Sonda _____ () Líquido peritoneal () Líquido pleural			
() Dreno _____ () Mucosa jugal () Raspado Lesão Oral/ bucal () Escarro			
() Ponta de Cateter _____ UFC/placa. Se cateter, qual tipo? _____			
() Outros _____			
DOENÇAS DE BASE:			
IMUNOSUPRESSÃO: () SIM () NÃO			
HIV: () Positivo () Negativo () NI (Não Informado)			
CONTAGEM DE CD4:		OUTROS EXAMES:	
ÓBITO: () ALTA: ()			
Se óbito, qual a causa? _____			
USO DE MEDICAMENTOS:			
() Antifúngicos _____			
Dose e Tempo de uso: _____			
() Antibióticos _____			
Dose e Tempo de uso: _____			
() Antiretrovirais _____			
Dose e Tempo de uso: _____			
() Corticosteróides _____			
Dose e Tempo de uso: _____			
() Imunossupressores _____			
Dose e Tempo de uso: _____			
() OUTROS _____			
Dose e Tempo de uso: _____			
SE USO DE ANFO B, TAXA DE POTÁSSIO: _____			
valores normais de valores normais de 3,5 a 5mEq/L			

SE FATORES DE RISCO PARA CANDIDEMIA:

- () Câncer _____ () Quimioterapia () Transplante () Prematuridade () RN de baixo peso
 () Diabetes () Azotemia () Hemodálise () Neutropenia () Febre (>38°C) () Queimaduras () Procedimentos invasivos
 () Cirurgia grande porte () Pós operatório de cirurgia grande porte () Doenças malignas () Bloqueador H₂
 () Uso de sonda vesical de demora () Uso de outros cateteres () Uso de cateter venoso central (CVC)
 () Nutrição parenteral () Uso prévio de antifúngico () Uso de antibióticos () Doenças gastrointestinais
 () Colonização prévia por *Candida* spp () Colonização por *Candida* spp em diferentes sítios () Ventilação mecânica (VM)
 () Uso de sonda nasoenteral () Uso de sonda nasogástrica () Traqueostomia () AIDS () Desnutrição
 () Doença pulmonar, qual? _____
 () Outros _____
 () Infecção prévia por microrganismos ou parasitas. Se sim, qual? _____
 () Múltiplas transfusões sanguíneas

SE FATORES DE RISCO PARA CANDIDÚRIA:

- () Idade avançada () Sexo feminino () Câncer _____ () Quimioterapia () Transplante
 () Prematuridade () RN de baixo peso () Diabetes () Azotemia () Hemodálise () Neutropenia () Febre (>38°C)
 () Queimaduras () Cirurgia grande porte () Pós operatório de cirurgia grande porte () Doença prévia do trato urinário
 () Anormalidades do trato urinário () Doenças malignas () Procedimentos invasivos () Traqueostomia () Uso de cateteres
 () Uso de sonda vesical de demora () Uso de sonda nasoenteral () Uso de sonda nasogástrica () Bloqueador H₂ () Doenças
 gastrointestinais () CVC () Nutrição parenteral () Uso prévio de antifúngico () Uso de antibióticos () Colonização prévia
Candida spp. () Colonização por *Candida* spp em diferentes sítios () AIDS () Neuropatia Autonômica (retenção urinária) () VM
 () Neurostomia / Cistostomia () Doença pulmonar, qual? _____
 () Outros _____
 () ITU prévia por bactérias ou protozoários. Se sim, qual? _____
 () Múltiplas transfusões sanguíneas

SE FATORES DE RISCO PARA OUTROS SÍTIOS DE INFECÇÕES POR LEVEDURAS:

- () Sepses () Isolado de hemocultura compatível com o foco de infecção suspeito () Câncer _____
 () Quimioterapia () Transplante () Prematuridade () RN de baixo peso () Diabetes () Azotemia () Hemodálise
 () Neutropenia () Febre (>38°C) () Hipotermia (<35°C) () Queimaduras () Cirurgia grande porte () Pós operatório de
 cirurgia grande porte () Dor ou aumento da sensibilidade no sítio comprometido () Drenagem purulenta do sítio comprometido
 () Evidência de infecção por métodos de imagens (TC, RM, Rádios.) () Doenças malignas () Apnéia () Bradicardia
 () Hipotensão () Calafrios () Letargia () Vômitos () Sinais inflamatórios: dor, edema, calor, rubor () Procedimentos
 invasivos () Cateter arterial () Ventilação mecânica () Cateter venoso central () Uso de sonda vesical demora
 () Sonda nasoenteral () Sonda nasogástrica () Bloqueador H₂ () Doenças gastrointestinais () Nutrição parenteral
 () Uso de antibióticos () Uso prévio de antifúngico () Traqueostomia () Colonização prévia por *Candida* spp
 () Colonização por *Candida* spp. diferentes sítios () Diagnóstico médico de infecção nos sítios supracitados
 () Doença pulmonar, qual? _____
 () Outros _____
 () Infecção prévia por outros microrganismos. Se sim, qual? _____
 () Infecção concomitante por outros microrganismos. Se sim, qual? _____
 () Múltiplas transfusões sanguíneas

OBSERVAÇÕES:

Creatinina: valores normais 0,6 a 1,0mg/dL / Uréia: Valores normais: variam de 10 a 45 mg/dl (Azotemia – avulsão filtração glomerular)

DATA: ____/____/____

ASSINATURA: _____

APÊNDICE B - Espécies de levedura do gênero *Candida* identificadas

	Paciente	Espécie de levedura do gênero <i>Candida</i> identificada
1	1	<i>Candida tropicalis</i>
2	3	<i>Candida tropicalis</i>
3	6	<i>Candida tropicalis</i>
4	7	<i>Candida albicans</i>
5	13	<i>Candida tropicalis</i>
6	14	<i>Candida albicans</i>
7	15	<i>Candida albicans</i>
8	16	<i>Candida tropicalis</i>
9	18	<i>Candida albicans</i>
10	19	<i>Candida tropicalis</i>
11	21	<i>Candida albicans</i>
12	22	<i>Candida tropicalis</i>
13	23	<i>Candida tropicalis</i>
14	26	<i>Candida albicans</i>
15	27	<i>Candida tropicalis</i>
16	29	<i>Candida albicans</i>
17	31	<i>Candida tropicalis</i>
18	37	<i>Candida glabrata</i>
19	38	<i>Candida albicans</i>
20	39	<i>Candida tropicalis</i>
21	40	<i>Candida tropicalis</i>
22	41	<i>Candida albicans</i>
23	44	<i>Candida albicans</i>
24	45	<i>Candida tropicalis</i>
25	49	<i>Candida parapsilosis</i>
26	50	<i>Candida parapsilosis</i>
27	52	<i>Candida albicans</i>
28	54	<i>Candida tropicalis</i>
29	56	<i>Candida parapsilosis</i>
30	57	<i>Candida albicans</i>
31	58	<i>Candida albicans</i>
32	59	<i>Candida albicans</i>
33	62	<i>Candida albicans</i>
34	63	<i>Candida albicans</i>
35	64	<i>Candida albicans</i>
36	67	<i>Candida parapsilosis</i>
37	68	<i>Candida parapsilosis</i>
38	74	<i>Candida albicans</i>
39	75	<i>Candida tropicalis</i>
40	76	<i>Candida tropicalis</i>
41	77	<i>Candida tropicalis</i>
42	78	<i>Candida glabrata</i>

43	79	<i>Candida parapsilosis</i>
44	81	<i>Candida parapsilosis</i>
45	82	<i>Candida parapsilosis</i>
46	83	<i>Candida albicans</i>
47	84	<i>Candida tropicalis</i>
48	85	<i>Candida tropicalis</i>
49	86	<i>Candida parapsilosis</i>
50	89	<i>Candida tropicalis</i>
51	94	<i>Candida parapsilosis</i>
52	95	<i>Candida albicans</i>
53	96	<i>Candida tropicalis</i>
54	97	<i>Candida tropicalis</i>
55	98	<i>Candida tropicalis</i>
56	100	<i>Candida albicans</i>
57	101	<i>Candida albicans</i>
58	102	<i>Candida parapsilosis</i>
59	103	<i>Candida albicans</i>
60	104	<i>Candida parapsilosis</i>
61	105	<i>Candida albicans</i>
62	111	<i>Candida glabrata</i>
63	113	<i>Candida albicans</i>
64	116	<i>Candida parapsilosis</i>
65	117	<i>Candida parapsilosis</i>
66	118	<i>Candida tropicalis</i>
67	120	<i>Candida parapsilosis</i>
68	122	<i>Candida tropicalis</i>
69	124	<i>Candida albicans</i>
70	125	<i>Candida albicans</i>
71	126	<i>Candida tropicalis</i>
72	129	<i>Candida parapsilosis</i>
73	131	<i>Candida albicans</i>
74	132	<i>Candida tropicalis</i>
75	135	<i>Candida tropicalis</i>
76	136	<i>Candida tropicalis</i>
77	137	<i>Candida albicans</i>
78	140	<i>Candida parapsilosis</i>
79	141	<i>Candida glabrata</i>
80	148	<i>Candida krusei</i>
81	150	<i>Candida tropicalis</i>
82	153	<i>Candida parapsilosis</i>
83	155	<i>Candida tropicalis</i>
84	156	<i>Candida tropicalis</i>
85	157	<i>Candida albicans</i>
86	158	<i>Candida tropicalis</i>
87	159	<i>Candida parapsilosis</i>

88	160	<i>Candida tropicalis</i>
89	163	<i>Candida albicans</i>
90	164	<i>Candida albicans</i>
91	166	<i>Candida parapsilosis</i>
92	169	<i>Candida albicans</i>
93	171	<i>Candida parapsilosis</i>
94	174	<i>Candida albicans</i>
95	175	<i>Candida albicans</i>
96	176	<i>Candida tropicalis</i>
97	177	<i>Candida parapsilosis</i>
98	179	<i>Candida glabrata</i>
99	181	<i>Candida tropicalis</i>
100	184	<i>Candida albicans</i>
101	188	<i>Candida albicans</i>
102	190	<i>Candida albicans</i>
103	191	<i>Candida albicans</i>
104	194	<i>Candida albicans</i>
105	195	<i>Candida glabrata</i>
106	197	<i>Candida parapsilosis</i>
107	198	<i>Candida parapsilosis</i>
108	199	<i>Candida albicans</i>
109	200	<i>Candida albicans</i>
110	201	<i>Candida albicans</i>

10 ANEXOS

ANEXO A – Termo de aprovação do comitê de ética

Ministério da Educação
 FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
 HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Júlio Müller
 Registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa em 25/08/97

TERMO DE APROVAÇÃO ÉTICA
 DE PROJETO DE PESQUISA

REFERÊNCIA: Projeto de protocolo Nº 221/CEP-HUJM/05

“COM PENDÊNCIAS”

APROVADO “ad referendum”

APROVAÇÃO FINAL

NÃO APROVADO

O projeto de pesquisa intitulado: “Infecção Fúngica Hospitalar: Prevalência em Hospitais Universitários de Cuiabá-MT”, encaminhado pelo(a) pesquisador(a), **Rosane Christine Hahn** foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUJM, em reunião realizada dia 16/11/05 que concluiu pela aprovação final, tendo em vista que atende a Resolução CNS 196/96 do Ministério da Saúde para pesquisa envolvendo seres humanos.

Cuiabá, 16 de novembro de 2005.

Rosane Christine Hahn
Profa. Dra. Maria Aparecida Munhoz Gaiva
 Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa do HUJM

ANEXO B – Formulação dos principais meios de cultura utilizados

MEIO BASAL (VAN DER WALT & YARROW, 1984)

Peptona.....	7,5 g
Extrato de levedura.....	4,5 g
Azul de bromotimol.....	0,4 g
Água destilada.....	1.000,00 ml.

MEIO C (LACAZ *et al*, 1991)

Sulfato de amônio.....	5,0 g
Fosfato de potássio monobásico (KH ₂ PO ₄).....	1,0 g
Sulfato de magnésio heptahidratado (MgSO ₄ .7H ₂ O)	0,5 g
Ágar.....	20 g
Água destilada.....	1L.

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](#)