

Marcos Paulo Wille

**Caracterização clínica e epidemiológica das infecções de
corrente sanguínea causadas por *Candida* spp. no
Hospital São Paulo**

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

São Paulo

2010

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

Marcos Paulo Wille

**Caracterização clínica e epidemiológica das infecções de
corrente sanguínea causadas por *Candida* spp. no
Hospital São Paulo**

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

Orientador:

Prof. Arnaldo Lopes Colombo

Co-orientador:

Dr. Guilherme Henrique Campos Furtado

São Paulo

2010

Wille, Marcos Paulo

Caracterização clínica e epidemiológica das infecções de corrente sanguínea causadas por *Candida* spp. no Hospital São Paulo/ Marcos Wille. – São Paulo, 2010.

Xiii, 77f

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

Título em inglês: Clinical and epidemiological evaluation of bloodstream infections by *Candida* spp. at Hospital São Paulo.

1. *Candida*.
2. Candidíase.
3. Infecção da corrente sanguínea.
4. Epidemiologia.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECTOLOGIA

Chefe do Departamento:

Prof. Dr. Ângelo Amato Vincenzo de Paola.

Chefe da Disciplina de Infectologia:

Prof. Dr. Eduardo Alexandrino Sérvolo de Medeiros.

Coordenador do Curso de Pós-graduação:

Prof. Dr. Ricardo Sobhie Diaz.

Este estudo foi desenvolvido no Laboratório Especial de Micologia Médica, da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, aprovado pelo Comitê de Ética (processo número 0751/09)

**Caracterização clínica e epidemiológica das infecções de
corrente sanguínea causadas por *Candida* spp. no
Hospital São Paulo**

Presidente da Banca:

BANCA EXAMINADORA

Dedicatória

*“À Deus, aos meus pais Paulo e Elizabeth,
minha irmã Ana e ao meu anjo da guarda
por ter me encaminhado até o dia de hoje
Obrigado”.*

Agradecimentos

Ao Prof. Arnaldo Lopes Colombo, por sempre ter acreditado no meu trabalho. Por também, incansavelmente estar apoiando, incentivando, transmitindo confiança durante todo o mestrado, minha imensa gratidão por tamanha amizade.

Ao Dr. Guilherme Henrique Campos Furtado por sempre acreditar na pesquisa médica, contribuindo para o sucesso dos meus estudos e no seu direcionamento. Um abraço e o meu reconhecimento.

À Dr. Thais Guimarães pela colaboração e grande amizade.

Ao amigo Daniel Archimedes da Matta pelos artigos enviados do Canadá, sendo muito utilizados. Um abraço e obrigado.

Aos amigos do Laboratório Especial de Micologia Médica (LEMI) Patrício, Viviane, Analy, Débora, Edméia, Guilherme, Carol, Angela, Vinícius e Daniel, pela excelente convivência.

Aos companheiros de pós-graduação do LEMI Sarah, Thomas, Jorge, Ricardo, Isabel, Karina, Fernando, Gisela, Fernanda, Sabrina, Emilio e Carol por serem sempre dispostos a ajudar.

Aos Professores da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal de São Paulo pelo apoio desde o início do mestrado.

Ao Diogo Castro um grande amigo que conheci na Unifesp, obrigado pelo companheirismo.

Às secretárias do LEMI Josi e Mari por terem sempre me ajudado no que precisei durante o período do estudo. Grande abraço.

À Professora Juliana e ao amigo (irmão) Thales, que realizaram comigo um trabalho na micologia médica, durante a graduação, fazendo com que surgisse em mim um grande interesse por esta área.

A todos que de uma forma ou outra contribuíram para o sucesso desta conquista.

Sumário

Dedicatória	v
Agradecimentos.....	vi
Lista de gráficos	x
Lista de tabelas	xi
Resumo	xii
1. INTRODUÇÃO	01
1.1 Epidemiologia das infecções de corrente sanguínea por <i>Candida</i> spp	02
1.2 Doenças de Base e condições de risco para infecções de corrente sanguínea por <i>Candida</i> spp.....	08
1.3 Distribuição de espécies de <i>Candida</i> spp. relacionadas infecções invasivas e sua implicação clínica.	10
1.4 Características peculiares das espécies de <i>Candida</i>	12
1.5 Tendências temporais na epidemiologia de candidemia em hospitais brasileiros.....	18
2. OBJETIVOS	19
3. MATERIAL E MÉTODOS	21
3.1 Característica do Estudo.....	22
3.2 Caracterização dos Hospitais.	22
3.3 Critérios de Inclusão.	23
3.4 Caracterização Clínica e Epidemiológica dos Pacientes.	23
3.4.1 Informação Demográfica e taxa de incidência	24
3.4.2 Informação Microbiológica.....	24
3.4.3 Informação sobre Hospitalização.....	24
3.4.4 História Patológica Pregressa.....	24
3.4.5 Informações Clínicas.....	25
3.4.6 Informação sobre Cateteres.....	26
3.4.7 História de Medicação.....	26
3.4.8 Informação sobre a Evolução.....	26
3.5 Caracterização Microbiológica das Amostras de <i>Candida</i> spp.	26
3.5.1 Coleta e Processamento de Culturas.....	26
3.5.2 Identificação das Espécies de Leveduras.....	27
3.5.3 Avaliação do Perfil de Sensibilidade das Amostras.....	27
3.5.4 Análise Estatística do Banco de Dados	28
4. RESULTADOS.....	29
4.1 Incidência de candidemia no Hospital São Paulo.	30
4.2 Características gerais da população.....	30

4.3 Apresentação clínica dos casos de candidemia.....	32
4.4 Distribuição das espécies de <i>Candida</i> spp.	34
4.5 Testes de susceptibilidade para o fluconazol.	35
4.6 Terapêutica.....	36
4.7 Evolução.....	36
5. DISCUSSÃO	40
6. CONCLUSÕES.....	45
7. ANEXOS.....	48
8. REFERÊNCIAS	68
Abstract	

Lista de Gráficos

Gráfico 1.Incidência de Candidemia no Hospital São Paulo de 1994 à 2004.....	30
Gráfico 2.Distribuição de espécies de <i>Candida</i> analisadas por período.....	35

Lista de Tabelas

Tabela 1. Distribuição temporal dos casos de candidemia.....	31
Tabela 2. Distribuição de casuística de candidemia em função da unidade de internação.....	31
Tabela 3. Doenças de Base dos 388 pacientes com candidemia avaliados durante o período do estudo.....	33
Tabela 4.Exposição prévia as condições de risco presentes na população estudada de 388 pacientes com candidemia.....	34
Tabela 5.Distribuição de espécies de <i>Candida</i> isoladas dos 388 pacientes com candidemia.....	35
Tabela 6.Dados demográficos, tempo para diagnóstico de candidemia ao longo da internação e espécies envolvidas nos dois períodos.....	37
Tabela 7.Doenças de base e condições associadas à candidemia nos dois períodos avaliados.....	38

Resumo

Entre as infecções invasivas causadas pelo gênero *Candida*, vale salientar a relevância clínica dos casos de infecção de corrente sanguínea, complicação esta conhecida como candidemia ou candidíase hematogênica. A candidíase hematogênica é uma infecção grave que tem alta prevalência em centros médicos de todo o mundo. Este estudo teve como objetivo analisar a evolução das taxas de incidência de candidemia ao longo do período de 11 anos e avaliar as possíveis mudanças no perfil epidemiológico de pacientes com candidemia internados no Hospital São Paulo ao longo de 2 períodos: 1994-1999 versus 2000-2004. Trata-se de estudo retrospectivo de coorte transversal, com coleta prospectiva de dados, para determinação das características epidemiológicas e microbiológicas de episódios de candidemia em indivíduos internados no Hospital São Paulo, durante o período de junho de 1994 a dezembro de 2004. As informações clínicas e epidemiológicas foram obtidas a partir de 3 bancos de dados constituídos com informações obtidas através de revisão dos prontuários e preenchimento de ficha clínica padrão. Episódio de candidemia foi considerado todo paciente com ao menos uma hemocultura positiva para espécies de *Candida* spp., sendo somente o primeiro episódio de candidemia considerado para caracterização clínica de casos. A caracterização microbiológica das cepas de diferentes serviços foi realizada em um único laboratório (LEMI-UNIFESP) através de métodos convencionais. A sensibilidade dos isolados do estudo aos agentes antifúngicos foi realizada pelo método da microdiluição em caldo, de acordo com as normas do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Todas as informações referentes aos pacientes foram armazenadas em banco de dados e os cálculos estatísticos foram realizados através do SPSS versão 15.0 e EPI-INFO versão 6.0. Analisamos um total de 388 episódios de infecções de corrente sanguínea causada por *Candida* spp, sendo que a prevalência da população adulto jovem, acima de 14 anos, foi de 61,1% (237/388), com 60,3% (234) o gênero masculino. As espécies de *Candida* não-*albicans* corresponderam a 57,6 % (223/388) da casuística. Dentre as espécies de *Candida* não *albicans*, *C. tropicalis* e isolados do complexo *C. parapsilosis* foram as espécies prevalentes nos 2 períodos analisados. No segundo período pudemos observar maior prevalência de indivíduos de maior faixa etária, doença cardiológica, doença pulmonar, doença hepática e insuficiência renal. Por outro lado, no primeiro período houve maior frequência de pacientes com doença neurológica e síndrome infecciosa não fúngica. A maior prevalência de doenças degenerativas nos indivíduos do período 2 é compatível com a presença de maior número de idosos no segundo período

Observamos que número substancial de pacientes cerca de 30% não teve oportunidade de tratamento com drogas antifúngicas. A mortalidade geral documentada foi de ordem de 55,4%, sem mudanças ao longo do período. Concluindo, podemos afirmar que ao longo de 11 anos não houve mudança significativa na incidência de candidemia no Hospital São Paulo, nem mesmo no padrão de distribuição de espécies. Por outro lado, verificamos uma clara tendência de maior prevalência de indivíduos adultos jovens e idosos ao longo do segundo período, com conseqüente maior documentação desta complicação infecciosa em indivíduos com maior número de comorbidades.

INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia das infecções de corrente sanguínea por *Candida* spp.

Há atualmente inúmeras evidências mostrando que as infecções de corrente sanguínea causadas por espécies de *Candida* são consideradas um grande problema em hospitais terciários de todo o mundo. As infecções de corrente sanguínea causadas por *Candida* spp. são geralmente observadas entre pacientes hospitalizados por longos períodos e que têm sido expostos a antibióticos, terapia imunossupressora, nutrição parenteral e procedimentos invasivos. A candidemia é geralmente difícil para diagnosticar, tem uma mortalidade ao redor de 50 % e gera um grande custo ao sistema de saúde (Colombo et al., 2008). *Candida* spp. tem surgido como uma das causas mais comuns de infecções de corrente sanguínea, em diferentes regiões do mundo (Zaoutis et al., 2005; Pfaller et al., 2007; Hsueh et al., 2009).

No início da década de 1980, a infecção de corrente sanguínea causada por *Candida* apresentava-se como a sétima causa mais freqüente de infecções nosocomiais nos Estados Unidos da América. No período entre 1986 a 1990, este gênero encontrava-se entre os cinco primeiros agentes isolados em hemoculturas de pacientes internados (Pfaller et al., 1996). Já na década de 1990, de acordo com os dados obtidos por Pfaller et al. (1998) através do programa SCOPE (Suveillance and Control of Pathogens of Epidemiological), realizados em 50 centros médicos dos EUA, *Candida* passou a ocupar a quarta posição na categoria de infecções nosocomiais mais freqüentes, responsável por 8 % (379) dos 4.725 episódios de infecções de corrente sanguínea obtidos nesses centros. Entretanto, apesar das infecções de corrente sanguínea causada por *Candida* terem tido um acréscimo considerável entre os pacientes hospitalizados na década de 1980, dados mais recentes mostram que a incidência de candidemia estabilizou-se ou apresenta tendências de queda em alguns centros específicos, onde a profilaxia tem sido instituída com freqüência, a exemplo das unidades de transplante de célula tronco e terapia intensiva. Conseqüentemente há grandes variações geográficas nas taxas de candidemia documentadas em centros médicos e entre serviços no mundo (Banerjee et al., 1991; Beck-Sague, Jarvis, 1993; Kao et al., 1999; Diekema et al., 2002; Morgan et al., 2005).

Considerando que as infecções invasivas de corrente sanguínea causadas por espécies de *Candida* acarretam inúmeros problemas para o sistema de saúde, vários programas de vigilância de candidemia têm sido realizados nas últimas três décadas em todo o mundo. Os primeiros programas de vigilância de candidemia nos Estados Unidos da América (EUA) foram o “Centers for Disease Control and Prevention” (CDC) (kao et al., 1999), o “National Epidemiology of Mycoses Survey” (NEMIS) (Pfaller et al., 1998, Ranger-Frausto et al., 1999, Saiman et al., 2000, Blumberg et al., 2001), o “Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance” (SCOPE) (Edmond et al., 1999), o programa de vigilância internacional “SENTRY Antimicrobial Surveillance Program” (Diekema et al., 1999; Pfaller et al., 2000; Pfaller et al., 2001) e “The Emerging Infections and the Epidemiology of Iowa Organisms” (EIEIO) (Diekema et al., 2002). Estes estudos foram realizados, em sua maioria, nos hospitais terciários de áreas urbanas, em regiões de alta densidade populacional, das principais cidades americanas.

Os estudos de vigilância das infecções de corrente sanguínea causadas por espécies de *Candida* permitem descrever as taxas de incidência, espécies mais prevalentes e o perfil de susceptibilidade aos antifúngicos utilizados na prática médica, informações estas relevantes para estabelecimento de estratégias terapêutica.

Nos EUA, Gudlaugsson et al. (2003) realizaram estudo coorte retrospectivo entre 1 de Julho de 1997 e 30 de Junho de 2001, onde foram identificados 108 pacientes com infecções de corrente sanguínea causadas por *Candida* spp. A taxa de incidência de candidemia foi de 0.14 episódios por 1.000 pacientes-dia ou de 0.53 episódios por 1.000 admissões hospitalares.

Em um estudo realizado por Wisplinghoff et al. (2004), reunindo dados de 40 hospitais terciários de várias regiões dos EUA, foram analisados um total de 24.179 episódios de bacteremias e fungemias documentadas entre março de 1995 à setembro de 2002. O gênero *Candida* apresentou-se como o quarto agente causal de infecção de corrente sanguínea com 9%, precedida pelos casos de bacteremias causados por *Estafilococos coagulase negativo* (31%), *Staphylococcus aureus* (20%) e *Enterococcus* spp. (9%).

Zilberberg et al. (2008) realizaram nos Estados Unidos da América estudo sobre candidemia, no período de 1 de janeiro de 2000 à 31 de dezembro de 2005, e verificaram que a incidência de candidemia aumentou de 0.28 a 0.42 episódios por 1.000 admissões hospitalares.

No Canadá, Karlowsky et al. (1997) realizaram estudo retrospectivo de infecções da corrente sanguínea em um hospital terciário com 975 leitos, em um período de 20 anos (1976- 1996) onde foram avaliadas 816 fungemias, das quais 771 foram causadas pelo gênero *Candida*, a qual representava a décima terceira causa de infecção da corrente sanguínea, entre 1976 a 1980. No mesmo país, Macphail et al. (2002) realizaram estudo coorte retrospectivo em três hospitais de grande porte, entre 1992 a 1996. Em 5 anos de estudo foram encontrados 202 pacientes com episódios de candidemia, apresentando taxa de incidência de 0.45 por 1.000 admissões hospitalares. Ainda no Canadá, Laupland et al.(2005) realizaram estudo durante 5 anos e analisaram 207 pacientes com 209 episódios de infecções invasivas por espécies de *Candida*, cuja taxa encontrada foi de 0.4 por 1.000 admissões hospitalares.

Na Europa, estudos relevantes sobre candidemia para a caracterização de tendências temporais e geográficas na distribuição de espécies e taxa de resistência a antifúngicos, mostraram que há alguma variação nestes dados dependendo do país, ano da publicação e centro hospitalar (Dóczi et al., 2002; Marchetti et al., 2004; Tortorano et al., 2004; Almirante et al., 2005; Lagrou et al., 2007; Quindós et al., 2008; Flórez et al., 2009).

Tortorano et al. (2004) conduziram um estudo prospectivo durante 28 meses (1997-1999), onde foram identificados 2.089 casos de candidemia em 106 instituições em setes países da Europa (França, Alemanha, Áustria, Itália, Espanha, Suécia e Reino Unido). As taxas de incidência foram relatadas nos diferentes países, variando entre 3.0 a 4.4 por 100.000 pacientes-dia e 0.20 a 0.38 por 1.000 admissões hospitalares. Em outro estudo realizado somente na Inglaterra, retrospectivo a sete anos em um Hospital de Ensino, foram analisados 128 casos de infecções de corrente sanguínea causadas por *Candida*, entre 1995 e 2001. A incidência de candidemia aumentou de 0.2 por 1.000 admissões

hospitalares em 1995 a 0.5 e 0.4 por 1.000 admissões hospitalares em 2000 e 2001, respectivamente (Schelenz, Grandsen, 2003).

Viudes et al. (2002), realizaram estudo retrospectivo em um Hospital Universitário na Espanha por um período de três anos, onde identificaram 145 casos de candidemia (46 pacientes pediátricos e 99 adultos), sendo que a taxa de incidência foi de 0.76 por 1.000 admissões hospitalares.

Na Ásia, Hsueh et al. (2002) realizaram estudo no Hospital Universitário de Taiwan entre julho de 1999 à junho de 2001, onde foram isoladas 222 cepas de *Candida* spp. de hemocultura. A incidência de candidemia hospitalar no ano de 2000 foi de 2.88 por 1.000 admissões hospitalares representando um aumento de 36 vezes, comparando com o ano de 1981 que foi de 0.08 por 1.000 admissões hospitalares.

No Brasil, observa-se que alguns grupos investigam o perfil epidemiológico de pacientes que evoluem com candidemia em hospitais terciários (Colombo et al., 1999; Costa et al., 2000; Aquino et al., 2005; Barberino et al., 2006; Medrano et al., 2006; Colombo et al., 2006; Colombo et al., 2007; Girão et al., 2008; Hinrichsen et al., 2008; Chang et al., 2008; França et al., 2008). Deve-se ressaltar que a maioria destes estudos envolve a caracterização das infecções fúngicas de corrente sanguínea em um único centro médico, sendo raros os estudos multicêntricos em nosso meio.

Colombo et al. (1999) conduziram estudo prospectivo multicêntrico de candidemia em 6 hospitais das cidades de São Paulo e Rio de Janeiro, entre os anos de 1995 e 1996. Entre os 145 episódios de candidemia avaliados, os autores observaram prevalência de 63 % de isolados de *Candida* não – *albicans*. Nesta casuística, complexo *C. parapsilosis* (25%) e *C. tropicalis* (24%) foram as espécies de *Candida* não - *albicans* mais encontradas. Vale notar que a proporção de isolamento de *C. glabrata* foi de 4 %. A taxa de mortalidade geral foi de 50 %.

No Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo foi realizado estudo prospectivo, onde foram avaliadas todas as fungemias documentadas nos anos de 1995 e 1996. Dos 86 episódios de fungemia analisados, 97% foram atribuídos ao gênero *Candida* e a espécie *C. albicans* foi responsável por 50 % das fungemias reportadas. As primeiras espécies de *Candida* não – *albicans* foram complexo *C. parapsilosis* (17%), *C. tropicalis* (12%) e *C. guilliermondii* (10%). A taxa de mortalidade geral foi de 41%, mas curiosamente, os autores identificaram a taxa de mortalidade de 71 % associada à espécie *C. tropicalis* (Costa et al., 2000).

Aquino et al. (2005) investigaram infecções de corrente sanguínea causadas por gênero espécies de *Candida* no Hospital das Clínicas de Porto Alegre, de abril de 1998 a agosto de 2004, identificando 131 episódios de candidemia durante o estudo. As espécies mais frequentes foram *C. albicans* (45%), complexo *C. parapsilosis* (24,4%), *C. tropicalis* (15,3%), *C. glabrata* (6,9 %), e *C. krusei* (4,6%). A taxa de mortalidade geral foi de 52 %.

A Rede Nacional de Vigilância de Candidemia conduzido por Colombo et al. (2006), foi o primeiro estudo brasileiro multicêntrico, prospectivo com o objetivo de conhecer a epidemiologia das infecções fúngicas em 11 centros médicos do Brasil, distribuídos em 9 cidades de grande porte situadas nas regiões sul e sudeste, onde observou-se uma taxa de incidência de candidemia da ordem de 2.49 casos por 1.000 admissões hospitalares , sendo o gênero *Candida* o quarto agente mais frequente entre as infecções de corrente sanguínea.

Colombo et al. (2007) também realizaram um estudo multicêntrico de vigilância de candidemia em 4 hospitais terciários da cidade de São Paulo entre março de 2002 e fevereiro de 2003. Do total de 7.038 episódios de infecções de corrente sanguínea reportados, 282 casos (4%) foram causados por espécies de *Candida*. A incidência de candidemia foi de 1.66 episódios por 1.000 admissões hospitalares. *Candida albicans* foi a espécie mais frequentemente isolada, mas 62% dos isolados eram de espécies de *Candida* não – *albicans*, principalmente complexo *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis*. A taxa de mortalidade geral foi de 61%.

Em Curitiba, França et al. (2008) realizaram estudo transversal e observacional sobre candidemia no Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná no período de janeiro de 2001 à dezembro de 2004, onde foram analisados 100 episódios de candidemia. A incidência observada foi de 1.27 por 1.000 admissões hospitalares, sendo *Candida* spp. o oitavo agente mais isolado nas infecções da corrente sanguínea.

Hinrichsen et al. (2008) realizaram um estudo observacional, prospectivo, de base laboratorial entre setembro 2003 e março de 2004 para investigar a incidência de candidemia e a distribuição de espécies em um hospital privado terciário em Recife. Foram observados 21 episódios de candidemia em 18 pacientes. A taxa de incidência de candidemia foi de 3,9 episódios por 1.000 admissões hospitalares. Espécies de *Candida* não- *albicans* representaram mais de 50 % dos casos, predominando complexo *C. parapsilosis* (33%) e *C. tropicalis* (24%).

Em um hospital terciário de ensino no Mato Grosso do Sul, Chang et al. (2008) realizaram uma análise retrospectiva dos episódios de candidemia causadas por espécies de *Candida* e identificaram 96 episódios de janeiro de 1998 à dezembro de 2006. A espécie *C. albicans* (45,8%) foi mais prevalente seguida por complexo *C. parapsilosis* (34,4%), *C. tropicalis* (14,6%) e *C. glabrata* (5,2%). A mortalidade ocorreu em cinquenta e oito (60,4%) pacientes durante a hospitalização e oito (13,7 %) foram a óbito até 30 dias após o diagnóstico de candidemia totalizando mais de 74 % de mortalidade geral.

Em hospitais terciários, o gênero *Candida* responde por cerca de 80%, das infecções fúngicas invasivas documentadas, representando um grande desafio aos clínicos de diferentes especialidades devido às dificuldades diagnósticas e terapêuticas das infecções causadas por tais agentes (Colombo, Guimarães, 2003). Este panorama justifica a importância do conhecimento, por parte dos profissionais de saúde, das medidas necessárias para o diagnóstico, controle e tratamento de infecções invasivas por *Candida* spp.

1.2 Doenças de Base e condições de risco para infecções de corrente sanguínea por *Candida* spp.

A maior casuística de candidemia tem sido documentada em indivíduos portadores de câncer, submetidos a transplantes de órgãos ou procedimentos cirúrgicos de grande porte, crianças prematuras e pacientes críticos admitidos em UTI com falência de diferentes órgãos (Colombo, Guimarães, 2003; Tortorano et al., 2004; Pfaller et al., 2007).

Sofair et al. (2006) nos EUA realizaram estudo de vigilância de candidemia com base populacional em 2 cidades Connecticut e Baltimore, durante 1 de Outubro de 1998 à 30 de Setembro de 2000. As doenças de base e fatores de risco associadas à candidemia foram: doença pulmonar (51%), doença cardiovascular (51%), diabetes mellitus (30%), neoplasia (21%), neutropenia (10%), HIV (8%), cirurgias recentes (29%) e tratamento imunossupressivo (28%). Dentre as cirurgias realizadas como fator predisponente à candidemia foram: cirurgia abdominal em (14%), cirurgia cardiorádica em (2%) e geniturinária em (2%).

No Canadá, St-Germain et al. (2008) conduziram estudo realizado entre 2003 e 2005 em 51 hospitais terciários, identificando 415 pacientes que evoluíram com episódios de candidemia. Analisando as doenças de base, observaram que 28% pacientes eram portadores de câncer, 7% possuíam diabetes, 6% realizaram transplantes de órgãos, 6% apresentavam insuficiência renal, 3% tiveram queimaduras, 2% sofreram algum tipo de trauma, 2% eram portadores do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) e 2% eram recém-nascidos prematuros.

Na Espanha, Almirante et al. (2005) realizaram estudo entre 2002 e 2003 e identificaram 345 episódios de candidemia. Observaram as seguintes condições de risco para candidemia: terapia imunossupressora (39%), neoplasia (36%), neutropenia (11%), transplante (8%). A presença de cateter venoso central foi encontrada em (89%) dos pacientes com candidemia.

Schelenz, Gradsen, 2003, realizaram uma análise entre 1995 e 2001, na Inglaterra e identificaram 128 casos de candidemia, onde foram observados as seguintes condições de risco: 88.3% pacientes usaram cateter intravascular, 74.2% realizaram antibioticoterapia, 51.6% ficaram internados em unidades de terapia intensiva, 35.2% fizeram uso de nutrição parenteral, 32% realizaram cirurgia, 11.7% usaram esteróides, 10.9% realizaram quimioterapia, 2.3% usaram terapia intravenosa. As doenças de base mais freqüentes foram: 24.2% neoplasia, 17.2% insuficiência renal, 13.3% recém – nascidos prematuros, 7.8% diabetes, 4.6% transplante renal e 3.1% neutropenia.

No Brasil, Colombo et al. (2007) conduziram estudo em 4 centros médicos entre março 2002 e fevereiro de 2003. Dos 282 episódios de candidemia analisados, 26% ocorreram entre pacientes portadores de câncer, 10% apresentavam doença inflamatória do trato gastrointestinal, 9% possuíam diabetes mellitus, 6% apresentavam insuficiência renal, 5% tiveram algum tipo de trauma, 3% eram recém -nascidos prematuros, 1% eram portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida e 30% possuíam outras doenças. Os fatores de risco mais freqüentes foram 94% uso prévio de antibiótico, 86% cateter venoso central, 85% bloqueador H₂, 65% cateter vesical, 61% ventilação mecânica, 49% cirurgia, 44% corticosteróides, 30% nutrição parenteral total, 12% hemodiálise, 11% quimioterapia, 5% diálise peritoneal e 1% radioterapia.

França et al. (2008), no Hospital das Clínicas de Curitiba, encontraram como condições associadas mais freqüentes em pacientes com candidemia uso de antibióticos (97%), presença de cateter venoso central (77%), bloqueador H₂ (57%), nutrição parenteral total (49%), internamento na unidade de terapia intensiva (41%), uso de corticosteróide (39%), cirurgia do aparelho digestivo (35%), hospitalização prévia (35%), colonização prévia (33%), ventilação mecânica (26%), quimioterapia (13%), antifúngico prévio (12%), neutropenia (10%) e diálise (8%).

Entre os trabalhos realizados para avaliar fatores de risco para o advento de candidemia, vale mencionar aquele conduzido por Wey e cols, o mais citado em toda literatura de língua inglesa. Neste estudo, realizado na Universidade de Iowa, Wey e cols identificaram os seguintes fatores de risco para candidemia: antibioticoterapia prolongada, colonização por *Candida* spp em diferentes sítios,

hemodiálise, procedimentos médicos invasivos, uso de imunossupressores e uso de cateter venoso central (Wey et al., 1988). Sendo assim, e considerando os fatores de risco mencionados, é possível entender porque a maior casuística de candidemia tem sido documentada em indivíduos portadores de câncer, submetidos a transplante de órgãos ou procedimentos cirúrgicos de grande porte, crianças prematuras e pacientes críticos admitidos em unidades de terapia intensiva com falência de diferentes órgãos. A grande maioria dos pacientes desenvolve candidemia após longo período de exposição a vários fatores de risco (Colombo, Guimarães, 2003).

1.3 Distribuição de espécies de *Candida* spp relacionadas a infecções invasivas e sua implicação clínica.

Em 1963 eram conhecidas apenas cinco espécie de *Candida* spp. como causadoras de doenças em humanos, incluindo *Candida albicans*, complexo *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida guilhermondi* e *Candida stellatoidea* (Colombo, Guimarães, 2003).

Atualmente, é sabido que o gênero *Candida* possui mais de 150 espécies, sendo que ao menos 15 possuem maior freqüência como agente etiológico em micoses destacando-se: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, complexo *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae*, *C. dubliniensis*, *C. pelliculosa*, *C. kefyr*, *C. lipolytica*, *C. famata*, *C. rugosa*, *C. inconspícua* e *C. norvegenis* (Pappas, 2006).

Embora a espécie de *C. albicans* continue a ser a mais comum causa de infecção de corrente sanguínea, a distribuição de espécies em doenças invasivas está sendo alterada. Estudos recentes têm observado um aumento na proporção de infecção de corrente sanguínea causada por espécies de *Candida* não *albicans*, entre elas *C. glabrata*, *C. krusei*, complexo *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* (Pfaller et al., 1998; Pappas et al., 2003; Chow et al., 2008).

Hajjeh et al., 2004 nos Estados Unidos da América identificaram 1.143 casos de infecções de corrente sanguínea causadas por espécie de *Candida* em Connecticut e Baltimore durante os 2 anos de vigilância.

A distribuição das espécies foi a seguinte: *C. albicans* (45%), *C. glabrata* (24%), seguido por complexo *C. parapsilosis* (13%), *C. tropicalis* (12%), *C. krusei* (2%), *C. lusitaniae* (1%), *C. dubliniensis* (0,9%), *C. kefyr* (0,1%) e *C. rugosa* (0,1%). Os achados deste estudo corroboram com outros estudos realizados nos EUA demonstrando que a *C. glabrata* constitui o segundo patógeno mais comum em candidemias em hospitais deste país (Pappas et al., 2003; Pfaller et al., 2007).

No Canadá, St-Germain et al. (2008) realizaram um programa de vigilância de candidemia na cidade de Quebec de 2003 a 2005, sendo documentados 453 episódios de candidemia (464 isolados) provenientes de 54 hospitais participantes. As quatro espécies mais prevalentes foram *C. albicans* 62%, *C. glabrata* 17%, complexo *C. parapsilosis* 9% e *C. tropicalis* 4,5 %.

Na Europa, Almirante et al. (2005) realizaram estudo na Espanha, durante 1 de Janeiro 2002 a 31 de Dezembro 2003. Dentre os 345 episódios de candidemia identificados, as espécies mais freqüentes foram : *C. albicans* 51%, complexo *C. parapsilosis* 23 %, *C. tropicalis* 10 %, *C. glabrata* 9 %, *C. krusei* 4% e outras espécies 3 %.

Mokaddas et al. (2007) avaliaram a distribuição das espécies no Kuwait durante 10 anos de estudo. Dentre os 607 episódios de candidemia identificados, as espécies mais freqüentes foram *C. albicans* 39.5%, complexo *C. parapsilosis* 30.6%, *C. tropicalis* 12.4 %, *C. glabrata* 5.6 %, *C. krusei* 1.6 % e outras espécies 10.2%.

O projeto Candidemia Brasil identificou dentre os 712 casos de candidemia as seguintes espécies: *C. albicans* em 40.9% dos casos, *C. tropicalis* 20.9%, complexo *C. parapsilosis* 20.5%, *C. pelliculosa* 6.2%, *C. glabrata* 4.9%, *C. guilliermondii* 2.4%, *P. ohmeri* 1.3%, *C. krusei* 1.1% e outras espécies 1.3 % (Colombo et al., 2006).

Estes dados deixam claro a grande variabilidade geográfica no padrão de prevalência de espécies de *Candida* relacionadas à candidemia.

1.4 Características peculiares das espécies de *Candida*.

1.4.1 *Candida albicans*

Este organismo é uma levedura comensal que faz parte da microbiota normal dos seres humanos e está muito bem adaptada ao trato gastrointestinal (TGI) dos mesmos, assim como de outros animais homeotermos tais como primatas ou outros mamíferos domesticados ou selvagens e aves (Odds et al., 1988; Jacobsen et al., 2008). *C. albicans* é considerado um organismo comensal de humanos, colonizando a cavidade oral, gastrointestinal e o trato reprodutivo. Entretanto, quando as defesas do hospedeiro estão comprometidas *C. albicans* pode transformar em um microrganismo patogênico invadindo o tecido (Palmer et al., 2008).

A espécie *C. albicans* é intrinsecamente susceptível aos antifúngicos utilizados na terapêutica das infecções fúngicas, sendo rara a ocorrência de cepas resistentes a antifúngicos. O cenário epidemiológico de cepas resistentes a fluconazol basicamente se resume a duas situações: pacientes com AIDS após exposição prolongada a azólicos para tratamento de candidíase orofaríngea ou esofágica e para fungemia documentada em pacientes imunossuprimidos com doenças hematológicas malignas que recebem profilaxia com altas doses de fluconazol (McCullough et al., 1999; Sanglard, Odds, 2002; Colombo, Guimarães, 2003).

1.4.2 *Candida dubliniensis*

Recentemente, *C. dubliniensis* foi reconhecida como uma nova espécie cujas características morfológicas e bioquímicas são muito semelhantes a *C. albicans*, sendo necessária a utilização de métodos moleculares para diferenciá-las (Sullivan et al., 1998; Loreto et al., 2010). Sullivan et al., (1995) avaliaram 55 cepas com características atípicas, isoladas entre 1988 e 1994 em Dublin, na Irlanda. Seis outros isolados de cinco pacientes australianos com AIDS e 3 de irlandeses HIV negativos foram incluídos naquele estudo. Estes isolados foram avaliados quanto às suas características fenotípicas, genotípicas e filogenéticas em

comparação com cepas referências de espécies de *C. albicans*, *C. stellatoidea*, *C. tropicalis*, complexo *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. kefyr* e *C. krusei*. Os resultados apontaram para uma nova espécie, para a qual foi proposto o nome de *C. dubliniensis*.

Embora haja poucos dados epidemiológicos disponíveis a respeito de candidemia por *C. dubliniensis*, alguns estudos reportaram casos de candidemia por esta espécie em alguns países da Europa, América do Norte, África e Chile (Méis et al., 1999; Brandt et al., 2000; Marriott et al., 2001; Silva et al., 2003; Jabra-Rizk et al., 2005; Mubareka et al., 2005; Tekeli et al., 2006; Metwally et al., 2007; Van Hal et al., 2008). No Brasil, não há nenhum relato de candidemia por *C. dubliensis* publicado na literatura até dezembro de 2009, sendo os casos de isolamento clínico de *C. dubliniensis* relacionado à candidíase oroesofágica em pacientes soropositivos ao HIV, como visto em outros estudos no Brasil (Alves et al., 2001; Milan et al., 2001; Mariano et al., 2003).

Aparentemente, esta espécie emergente é menos patogênica que *C. albicans*, mas tem maior facilidade em desenvolver resistência a azólicos. Atualmente, ainda são raros os casos de doenças sistêmicas relacionadas a esta nova espécie, sendo a maior parte dos casos associados a infecções de mucosa oral (Krcmery et al., 2002).

1.4.3 *Candida tropicalis*

Candida tropicalis é um agente freqüente em candidemia de hospitais brasileiros, sendo a segunda espécie mais comumente isolada. A infecção por esse agente pode ocorrer em pacientes de todas as idades, mas acomete pacientes adultos e idosos com maior freqüência. *C. tropicalis* possui considerável potencial biológico como agente oportunista quando o hospedeiro encontra-se neutropênico, e quando há supressão da microbiota da mucosa gastrointestinal (Wingard et al., 1995; Nucci, Colombo, 2008). É um patógeno fúngico importante em paciente com neutropenia e aqueles com doenças hematológicas malignas. A neutropenia e a mucosite, são situações muito comuns em pacientes com neoplasia hematológicas, fator de risco mais comum para o desenvolvimento de infecções invasivas por *C. tropicalis*.

Embora a frequência desta espécie tenha diminuído nos Estados Unidos, provavelmente devido ao uso profilático de fluconazol, sua incidência está aumentando em outras regiões e é a segunda causa mais comum de candidemia na América Latina (20%) e Taiwan (21%). Na Espanha, a incidência (10%), mantém-se inalterada nos diversos estudos revisados (Almirante, Pemán, 2008).

Os isolados clínicos desta espécie são sensíveis a anfotericina B, e na grande maioria das vezes aos triazólicos (Colombo et al., 1999; Costa et al., 2000; Godoy et al., 2003).

1.4.4 Complexo *Candida parapsilosis*

Tavanti et al. (2005) relataram divergências entre cepas do complexo *C. parapsilosis* ao realizarem comparação das sequências de 11 genes essenciais pelo método MLST (Multilocus Sequence Typing). Os produtos de PCR (Polymerase Chain Reaction) destes genes (ACPL, ACPR, COX3, GALI, LIA1, LIP2, SYA1, TOP2, URA3, SADH e SYAQ), quando sequenciados, apresentaram diferenças na sequência de apenas quatro deles : COX3, LIA1, SADH e SYAQ diferenciando complexo *C. parapsilosis* nos grupos I, II, III. A análise filogenética baseada no polimorfismo das sequências destes genes consistentemente separou os isolados em 3 subgrupos distintos. A similaridade inferior a 90 % encontrada na sequência da região ITS 1 (82, 5% [grupo I x grupo III], 88,1 % [grupo I x grupo II] e 86, 1 % [grupo II x grupo III], juntamente com as características descritas anteriormente, sugeriram que os subgrupos gerados deveriam ser classificados como novas espécies. Sendo assim, foi proposto uma reclassificação de complexo *C. parapsilosis* grupo II e III em espécie distintas: *Candida orthopsilosis* e *Candida metapsilosis*, respectivamente. Na presente tese utilizamos o termo complexo *C. parapsilosis* referente a unidade taxonômica constituída pelas 3 espécies, indistintamente.

A capacidade de aderência e conseqüente formação de biofilme em superfícies plásticas podem explicar porque a complexo *C. parapsilosis* está frequentemente associada a infecções de cateteres vasculares (Shin et al., 2002; Medrano et al., 2006; Nett et al., 2007).

O complexo *C. parapsilosis* quando isolada de sangue ou de cateteres infectados possuem maior probabilidade de produzirem biofilme do que isolados de outras localidades, assim como, são os agentes mais freqüentes isolados de candidemia recorrentes (Kumamoto et al., 2002; Nett et al., 2007; Tumbarello et al., 2007). Há evidências de que células do biofilme formado sobre materiais implantado estejam sendo constantemente liberadas para a corrente sanguínea. Por estas razões, estudos sobre formação de biofilme de *Candida* spp. adquiriram interesse considerável (Douglas et al., 2003; Seidler et al., 2006)

O complexo *C. parapsilosis* também é capaz de contaminar soluções glicosiladas de uso hospitalar e cateter venoso central. Sua detecção é particularmente associada à nutrição parenteral total e a ocorrência de *Candida parapsilosis* é maior em crianças, principalmente em prematuros internados em unidades de terapia intensiva (Wingard et al., 1995; Colombo et al., 2003).

As infecções invasivas por complexo *C. parapsilosis* estão associadas com uma taxa de mortalidade geralmente menor a fungemias por *C. albicans*. Também por conta da origem exógena, boa higiene das mãos e manuseio adequado dos cateteres são medidas de prevenção recomendadas (Sarvikivi et al., 2005; Almirante et al., 2008).

Tem aumentado nos últimos anos a frequência de complexo *C. parapsilosis* em episódios de candidemia, particularmente na América Latina, Lombardia e Espanha, onde é a segunda espécie mais freqüentemente isolada em hemocultivo depois de *C. albicans* (Tortorano et al., 2002; Pemán et al., 2005; Almirante et al., 2005; Almirante, Pemán, 2008). Por outro lado, sua frequência é menor nos E.U.A e muito variável em países anglo saxônicos (Pfaller et al., 2007).

As razões dessa ampla variação na prevalência desta espécie não estão claras, mas podem estar relacionadas às diferenças na composição das casuística em relação à faixa etária, doença de base, bem como diferenças nos procedimentos hospitalares como, por exemplo, os cuidados adotados pelos profissionais da saúde no manuseio de cateter venoso central (Colombo, Guimarães., 2003; Pappas et al., 2009).

Além disso, é importante observar que a prevalência de cepas do complexo *C. parapsilosis* relacionadas às infecções humanas sofrem influências regionais, provavelmente em decorrência de diferenças climáticas (Colombo et al., 1999; Hajjeh et al., 2004; Colombo et al., 2006)

Os isolados clínicos do complexo *C. parapsilosis* são sensíveis à anfotericina B e aos triazólicos (Diekema et al., 2002). Apesar da grande sensibilidade à anfotericina B e aos triazólicos, há raros relatos mostrando amostras do complexo *C. parapsilosis* resistentes a estas drogas. Em um estudo realizado por Ostrosky - Zeichner et al. (2003), observou-se que 2-3 % das amostras do complexo *C. parapsilosis* apresentaram valores de CIMs para a anfotericina B compatíveis com resistência *in vitro*.

1.4.5 *Candida glabrata*

C. glabrata é considerado um importante patógeno hospitalar (Abi - Said et al., 1997; Colombo et al., 2003). Um aspecto interessante sobre a epidemiologia deste patógeno é sua maior ocorrência em pacientes idosos. Em estudo do Programa IEIEO, avaliando casuística de candidemia em 17 centros médicos do estado de Iowa, observou que *C. glabrata* apresenta maior prevalência em pacientes idosos, sendo que respondeu por 25% de todas as fungemias documentadas em pacientes maiores de 65 anos (Diekema et al., 2002).

A explicação que justifica a variabilidade geográfica dos isolados de *C. glabrata* é desconhecida, porém pode ser ocasionado por diversos fatores tais como : diferença no perfil de longevidade dos pacientes, doença de base (especialmente neoplasia) ou exposição prévia aos azóis (Lin et al., 2005; Shorr et al., 2007; Almirante et al., 2008).

Cepas de *C. glabrata* apresentam menor susceptibilidade ao fluconazol, sendo que a avaliação de diferentes publicações mostra que cerca de 10 % das amostras de *C. glabrata* recuperadas no sangue apresentam-se resistentes ao fluconazol (Diekema et al., 2002; Hajjeh et al., 2004).

Em hospitais brasileiros, estudos de vigilância em hospitais privados tem demonstrado maior prevalência de *C. glabrata* quando comparado aos hospitais públicos. Este fato, deve-se provavelmente ao maior consumo de fluconazol em hospitais privados (Comunicação pessoal- Colombo AL).

Recentemente, duas espécies emergentes foram caracterizadas como muito próximas a *C. glabrata* : *Candida bracarensis* e *Candida nivariensis*. Fenotipicamente, estas 2 espécies são similares à *Candida glabrata*, e somente por métodos moleculares é possível fazer a identificação correta das mesmas. Ambas apresentam perfil de resistência a triazólicos com grande frequência (Alcoba-Flórez et al., 2005; Correia et al., 2006; Bishop et al., 2008).

1.4.6 *Candida krusei*

Candida krusei tem-se mostrado como um patógeno hospitalar ocasional, particularmente, em pacientes portadores de doenças hematológicas malignas e/ ou submetidos a transplante de medula óssea (Iwen et al., 1995; Pfaller et al., 2007).

Alguns autores nos EUA relataram aumento da ocorrência de fungemias causadas por *C. krusei* em pacientes neutropênicos expostos prolongadamente a fluconazol (Wingard et al., 1995). Esta levedura é naturalmente resistente ao fluconazol e talvez isso explique seu aumento de incidência em pacientes neutropênicos expostos a este antifúngico.

1.4.7 *Candida guilliermondii*

Infecções invasivas por *C. guilliermondii* não são freqüentes, mas esta espécie vem sendo reconhecida por diferentes autores como um agente emergente. *C. guilliermondii* é causa principal de onicomicose e infecção superficial cutânea (Hazen et al., 1995). Kao et al. (1999) documentaram episódios de candidemia devido a esta espécie entre pacientes com cirurgia abdominal ou cardiovascular prévia. Masala et al. (2003) relataram uma série de episódios de candidemia por *C. guilliermondii* associados a cateter contaminado.

Em relação a seu tratamento, apesar do número limitado de informações disponíveis na literatura, há relatos de resistência “in vitro” de amostras clínicas à anfotericina B, assim como documentação de má resposta clínica de pacientes tratados com este poliênico. Sendo assim, há dúvidas sobre a real eficácia de anfotericina B na terapêutica de infecções sistêmicas por *C. guilliermondii* (Hazen.,1995). No Brasil *C. guilliermondii* representa < 5 % dos casos nas principais casuísticas (Colombo et al., 2007; Hinrichsen et al.,2008).

1.5 Tendências temporais na epidemiologia de candidemia em hospitais brasileiros

Tendo em vista que a maioria dos estudos com candidemia relatados até o momento não apresenta períodos prolongados de coleta de dados, não temos informações sobre possíveis mudanças relevantes no perfil epidemiológico de candidemia ao longo do tempo.

Neste sentido, realizamos este estudo retrospectivo para avaliar o perfil epidemiológico de candidemia no Hospital São Paulo onde temos coletadas informações clínicas e laboratoriais sistematicamente de todos os episódios de candidemia documentadas ao longo do período de 11 anos: 1994 – 2004.

OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo são:

1. Avaliar a evolução das taxas de incidência de candidemia ao longo do período de 1994 – 2004.
2. Avaliar possíveis mudança no perfil epidemiológico de pacientes com candidemia internados no Hospital São Paulo ao longo de 2 períodos: 1994-1999 versus 2000-2004.

3. Material e Métodos

3.1 Características do Estudo

Trata-se de estudo retrospectivo de coorte transversal, com coleta prospectiva de dados, para determinação das características epidemiológicas e microbiológicas de episódios de candidemia em indivíduos internados no Hospital São Paulo, durante o período de junho de 1994 a dezembro de 2004.

As informações clínicas e epidemiológicas foram obtidas através da análise de 3 bancos de dados cujas informações foram colhidas de prontuários através de ficha clínica padrão (Anexo 1), acompanhada de um dicionário de termos (Anexo 2), por investigadores do nosso grupo de pesquisa (Colombo et al., 1999; Colombo et al., 2006; Colombo et al., 2007)

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

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de São Paulo (Anexo 3).

3.2 Caracterização do Hospital São Paulo

O Hospital São Paulo (HSP) é um hospital universitário geral, campo de ensino e treinamento da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) colaborando para a formação e capacitação de profissionais de saúde. Cerca de 75% dos docentes da UNIFESP (Campus São Paulo, Vila Clementino) estão lotados em áreas clínicas e exercem atividades nas unidades assistenciais do HSP.

O Hospital São Paulo possui 743 leitos, destinando 651 leitos para adultos e 92 para a Pediatria, os quais estão subdivididos da seguinte forma: 121 leitos de UTI e Semi - Intensiva e 51 leitos de Emergência, 510 leitos de unidades de internação, 35 leitos de Hospital-dia e 26 leitos externos.

O HSP trata de doenças de alta complexidade, que atende diariamente mais de 4.500 pacientes ambulatoriais e 1.200 consultas de Pronto-Socorro/Pronto-Atendimento. É responsável, na Grande São Paulo, pela cobertura de uma área que abrange mais de 5 milhões de habitantes, além de atender pacientes oriundos do SUS.

Ao lado desta intensa atividade assistencial, destaca-se pela vasta produção científica, que o qualifica, no cenário nacional e internacional, como uma instituição séria e de excelência. Destaca-se pelo desenvolvimento de pesquisas clínicas e a formação de recursos humanos imprescindíveis para a qualidade do próprio SUS.

3.3 Critérios de Inclusão

Foram incluídos todos os pacientes atendidos no Hospital São Paulo que apresentaram, durante o período do estudo, pelo menos uma hemocultura positiva para espécies de *Candida* spp. depois de adequada antissepsia. Somente o primeiro episódio de candidemia foi considerado para caracterização clínica dos casos.

3.4 Caracterização Clínica e Epidemiológica dos Pacientes

O presente estudo reúne casuísticas de vários estudos epidemiológicos conduzidos pelo mesmo grupo de investigadores, onde a coleta de dados foi realizada por um profissional designado e treinado para o preenchimento do instrumento de coleta a ser utilizado (Colombo et al., 1999; Colombo et al., 2006; Colombo et al., 2007). A coleta de dados foi sempre conduzida prospectivamente, a partir do momento do diagnóstico de candidemia, e em tempo real. As informações foram colhidas não apenas das evoluções médicas, mas quando necessário, das evoluções de enfermagem. Os pacientes foram acompanhados durante sua internação desde a identificação da candidemia até a saída hospitalar (alta ou óbito) ou até 30 dias após a candidemia incidente.

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

3.4.1 Informação Demográficas e taxa de incidência

A caracterização da distribuição etária foi detalhada em 2 faixas ≤ 13 , > 14 anos. As variáveis documentadas nesta seção foram idade e gênero. Para cálculo de incidência foram utilizados o número de episódios de candidemia dividido pelo número de admissões conjuntas em período de um ano.

De forma complementar, calculamos incidência tendo como denominador número de pacientes-dia.

3.4.2 Informação Microbiológica

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

3.4.3 Informação sobre Hospitalização

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

3.4.4 História Patológica Pregressa

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

As comorbidades foram distribuídas nas seguintes categorias: neoplasias, transplantes, síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), doença cardíaca, doença pulmonar, doença hepática, diabetes mellitus, insuficiência renal, doença imunológica, doença neurológica, cirurgias, queimaduras, mucosite secundária a quimioterapia e neutropenia. Caso o paciente apresentasse outra doença, esta seria assinalada e caracterizada separadamente.

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

Neutropenia foi definida como contagem absoluta de neutrófilos < 500 células/mm³. Neutropenia prolongada foi definida como neutropenia de duração ≥ 10 dias. Vale dizer que o diagnóstico das comorbidades seguiu os critérios estabelecidos no dicionário de termos apresentado no Anexo 2.

3.4.5 Informações Clínicas

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

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

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

3.4.6 Informação sobre cateteres venosos centrais

O propósito desta seção foi identificar pacientes em uso de CVC no momento do diagnóstico da candidemia (ou até 24 hs antes) assim como anotando –se quando foram inseridos e quando foram removidos.

3.4.7 História de Medicação

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

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

3.4.8 Informação sobre a evolução

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

3.5 Caracterização microbiológica das amostras de *Candida* spp.

3.5.1 Coleta e Processamento de Culturas

Uma vez sendo este estudo de caráter observacional, não houve qualquer influência do investigador na indicação, prática de coleta ou processamento das amostras. As hemoculturas foram colhidas de pacientes admitidos nas enfermarias ou leitos de hospital dia do Hospital São Paulo, com técnica asséptica, em veia

periférica, sendo colhidos 8 a 10 mL de sangue para pacientes adultos e inoculados em frascos de BACTEC PLUS – AEROBIC/F⁺ e processadas pelo sistemas automatizado: BACTEC™ 9000 (Becton, Dickinson and Company, NJ, USA).

Quando se detectava a presença de leveduras, as amostras eram identificadas e enviadas ao Laboratório Especial de Micologia (LEMI) para confirmação de espécie e realização de teste de sensibilidade.

3.5.2 Identificação das Espécies de Leveduras

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

3.5.3 Avaliação do Perfil de suscetibilidade das Amostras

A sensibilidade dos isolados do estudo aos agentes antifúngicos foi realizada pelo método de microdiluição em caldo, de acordo com as normas de padronização publicada no documento M27-A3 pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) anteriormente denominado National Committee for Clinical Laboratory Standards (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008). Além dos isolados clínicos, foi incluído em cada dia de ensaio, os microorganismos controle, complexo *C. parapsilosis* ATCC 22019 e *C. krusei* ATCC 6258, para a elaboração do controle de qualidade na verificação da perfeita diluição dos antifúngicos, uma vez que eram previamente conhecidas as concentrações inibitórias mínimas (CIMs) para os antifúngicos a serem testados (Rex et al., 1997; Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008).

O meio utilizado nos ensaios foi o RPMI-1640 (Angus Buffers & Biochemicals, Niagara Falls, NY, EUA) com L-glutamina, 20g/L de glicose, sem bicarbonato de sódio e tamponado com ácido morfolinopropanosulfônico (MOPS) 0,165M, pH 7,0.

Este meio foi diluído em água destilada esterilizada na concentração de 46,5 g/L e esterilizado por filtração em filtro biológico (Corning Incorporated Costar, Corning, NY, EUA). A droga utilizada nos ensaios foi o fluconazol (Pfizer Incorporated, New York, NY, EUA) 0,125 - 64µg/mL.

As placas foram incubadas em estufa a 35°C por 24 e 48 horas. A menor concentração capaz de induzir proeminente inibição (em torno de 50%) do crescimento da levedura testada, em relação ao poço controle, foi identificada como a concentração inibitória mínima (CIM) do antifúngico para este microorganismo quando se tratava de azólicos (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008).

3.5.4 Análise estatística do Banco de Dados

Todas as informações referentes aos pacientes foram armazenadas em banco de dados utilizando-se o programa EPI - Info (EPI - Info versão 6.0, Centers for Diseases Control e Prevention – CDC, Atlanta, USA) e o programa “Statistical Package for the Social Sciences” (SPSS versão 15.0 for Windows - Corp., Chicago, USA). Ao longo do estudo, dois bancos de dados do EPI – Info foram exportados para o SPSS e unificados com o terceiro banco em SPSS em um único banco.

A análise das variáveis qualitativas baseou-se na determinação de associação utilizando o teste Qui-quadrado de Pearson (X^2) ou o Teste Exato de Fisher (TEF) quando apropriado. Para a análise das diferenças entre as médias das variáveis quantitativas foi utilizado o método ANOVA.

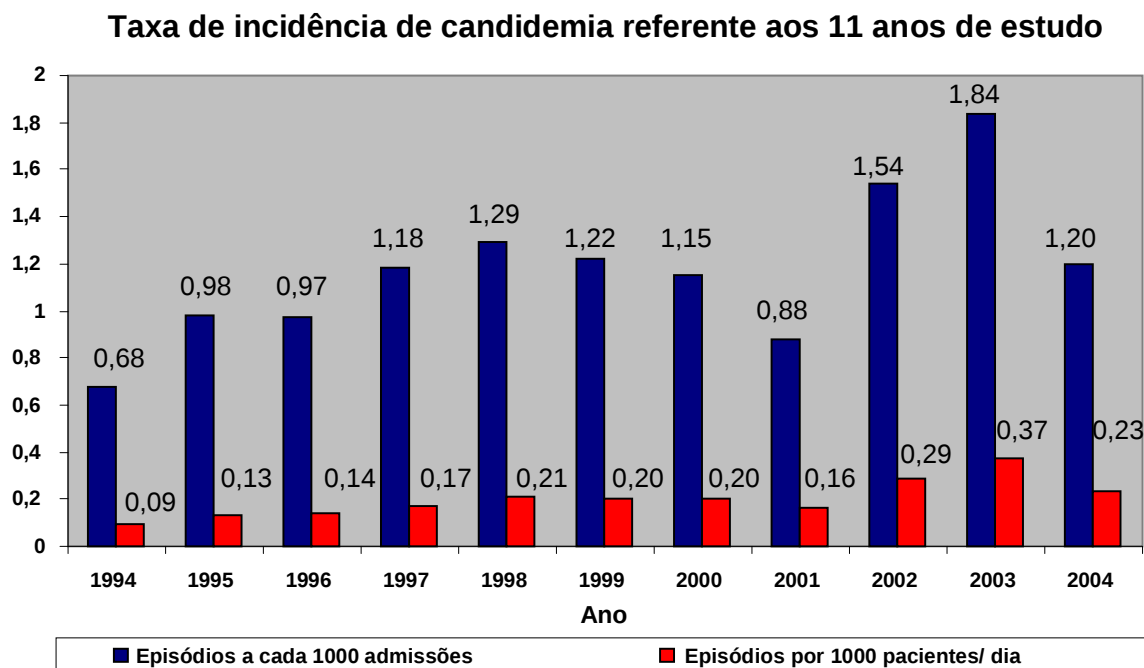
4. Resultados

Durante o período de 1994 à 2004 foram avaliados 388 episódios de infecções de corrente sanguínea causadas por *Candida* spp. no Hospital São Paulo, cujas informações epidemiológicas, clínicas e microbiológicas serão detalhadas abaixo.

4.1. Incidência de candidemia no Hospital São Paulo

Globalmente, a taxa de incidência foi de 1,20 episódios por 1.000 admissões hospitalares ou 0,20 episódios por 1.000 pacientes-dia. A taxa de incidência anual variou de 0,68 a 1,84 episódios por 1.000 admissões hospitalares e 0,09 a 0,37 episódios por 1.000 paciente-dia, conforme demonstra gráfico 1, sem significância estatística.

Gráfico 1. Incidência de Candidemia no Hospital São Paulo de 1994 a 2004.



4.2 Características gerais da população

Dos 388 casos analisados, a idade variou de 0 a 99 anos (mediana de 30 anos e média de 32,4 anos), sendo que 60,3% (234) pertenciam ao gênero masculino. Cento e cinquenta e um (38,9%) dos pacientes com candidemia possuíam idade ≤ 13 anos e 237 (61,1%), acima de 14 anos.

Globalmente, candidíase disseminada foi documentada em 7 (1.8%) pacientes entre os 388 avaliados, incluindo: 3 casos de candidíase hepatoesplênica, 3 casos de endoftalmite e 1 caso de endocardite.

O estudo foi conduzido entre os anos de 1994 a 2004, sendo que, para a análise da distribuição temporal da casuística dos episódios de candidemia, consideramos os períodos de coleta entre 1994 a 1999 e 2000 a 2004. A análise da distribuição temporal dos casos de candidemia demonstrou aumento do número de casos no segundo período (42,5% x 57,5%), conforme demonstra a Tabela 1.

Tabela 1. Distribuição temporal dos casos de candidemia.

Período do estudo (Anos)	Geral N (%)	Episódio por 1000 admissões	Episódios por 1000 paciente-dia
1994 a 1999	165 (42,5%)	1,05	0.15
2000 a 2004	223 (57,5%)	1,35	0.25

Em relação às unidades de internação, os dados obtidos sugerem que a maioria dos casos de candidemia ocorreu na unidade de terapia intensiva adulta. Ressaltamos também a grande casuística encontrada na UTI neonatal /pediátrica, conforme demonstra a Tabela 2.

Tabela 2. Distribuição da casuística de candidemia em função da unidade de internação.

Unidade	N	%
UTI Adulto	85	21,9
Clínica Médica	67	17,4
UTI Neonatal / Pediátrica	66	17
Pediatria	62	16
Enfermaria	38	9,8
Hematologia /Oncologia	34	8,8
Emergência	34	8,8
Ginecologia	2	0,5
Total	388	100

4.3 Apresentação clínica dos casos de candidemia

A presença de sinais clínicos só foi possível avaliar em 302 episódios de candidemia. Os sinais clínicos como febre, hipotensão e hipotermia estiveram presentes nos pacientes com candidemia em 88,4 % (267/302); 6,9% (21/302); 17,2% (52/302) dos casos avaliados, respectivamente.

Globalmente, o tempo de aparecimento de candidemia apresentou mediana de 19 dias e média de 27,8 dias. No período de 1994 – 1999, os episódios de candidemia foram documentados entre 0 e 367 dias de internação, com mediana 19 dias e média de 30 dias. No período 2000 – 2004, os episódios de candidemia foram documentados entre 0 e 244 dias de internação, com mediana 19 dias e média de 27 dias. Não houve diferença estatística significativa no tempo para o aparecimento da candidemia entre os dois períodos estudados ($p = 0,218$).

As doenças de base estiveram presentes em 97,4 % (378 /388) dos casos avaliados. Neoplasia foi a doença de base mais freqüente e esteve presente em 31,7 % dos casos. Além da neoplasia, as doenças de base mais freqüentes nos pacientes com candidemia foram insuficiência renal, doença pulmonar, diabetes mellitus e doença cardíaca conforme demonstra a Tabela 3.

Tabela 3. Doenças de Base dos 388 pacientes com candidemia avaliados durante o período do estudo.

Diagnósticos	N	%
Neoplasia	123	31,7
Insuficiência Renal	43	11,0
Doença Pulmonar	32	8,2
Diabetes	31	7,9
Doença Cardíaca	27	6,9
Síndrome Infecçiosa não Fúngica	21	5,4
Doença Hepática	19	4,8
Doença Neurológica	15	3,8
Síndrome da Imunodeficiência Adquirida	9	2,3
Doença Auto – Imune	7	1,8
Trauma	6	1,5
Desnutrição	5	1,2
Outras	40	12,8
TOTAL	378	100

Diferentes condições de risco para candidemia decorrente de atos médicos estiveram presentes em 100 % da população estudada. Globalmente, o uso prévio de antimicrobianos foi a condições de risco mais presente. As condições de riscos presentes na amostra analisada encontram-se descritas na Tabela 4.

Tabela 4. Exposição prévia às condições de risco presentes na população estudada de 388 pacientes com candidemia.

Condições de risco	N	%
Uso prévio de antimicrobianos	362	93,2
Presença de CVC	283	72,9
Corticosteróide	174	44,8
Cirurgia	161	41,4
Nutrição parenteral total	139	35,8
Neutropenia	61	15,7
Quimioterapia	50	12,8
Diálise	32	8,2
Transplante	7	1,8

4.4 Distribuição das espécies de *Candida* spp.

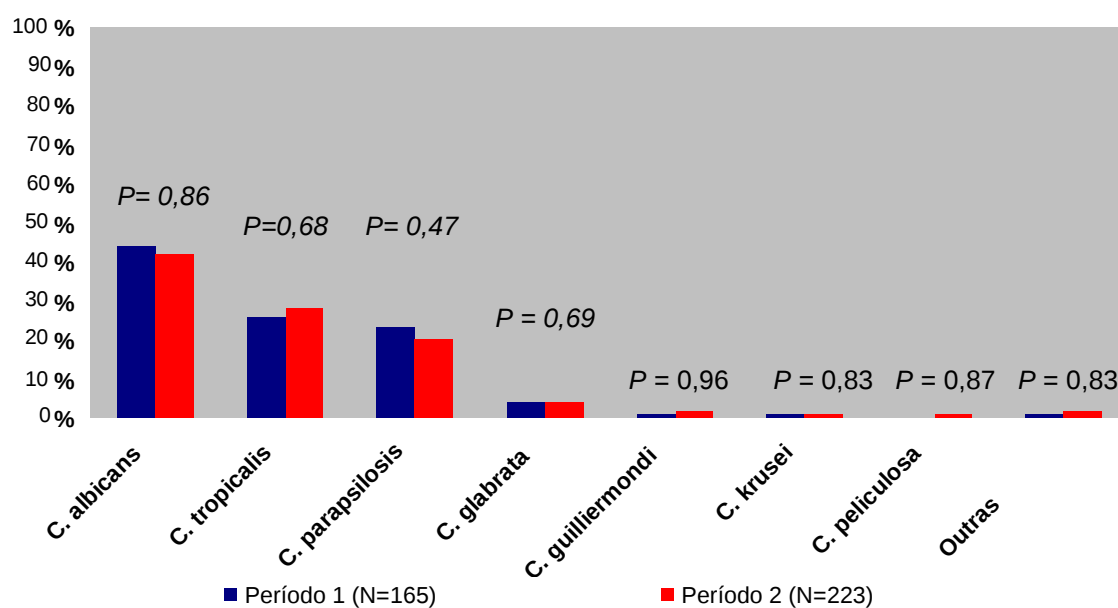
Globalmente, as espécies de *Candida* não *albicans* corresponderam a 57,6 % (223/ 388) da casuística, sendo igualmente prevalente tanto no período de 1994 -1999 [(92/165) 55,8 %] como no período de 2000 – 2004 [(131/223) 58,7 %], ($p=0,556$). Dentre as espécies de *Candida* não *albicans*, *C. tropicalis* foi a espécie mais prevalente. As espécies isoladas encontradas na casuística estudada encontram-se descritas na Tabela 5.

Tabela 5. Distribuição de espécies de *Candida* isoladas dos 388 pacientes com candidemia.

Espécies	N	%
<i>Candida albicans</i>	165	42,4
<i>Candida tropicalis</i>	106	27,3
Complexo <i>Candida parapsilosis</i>	85	21,9
<i>Candida glabrata</i>	17	4,4
<i>Candida guilliermondii</i>	6	1,5
<i>Candida krusei</i>	4	1
<i>Candida peliculosa</i>	1	0,3
Outras espécies	4	1
Total	388	100

A distribuição das espécies de *Candida* foi avaliada quanto às possíveis tendências temporais em sua distribuição, sendo que nas 4 principais espécies não houve modificação de tendência ao longo do período do estudo, conforme demonstra o gráfico 2.

Gráfico 2. Distribuição de espécies de *Candida* analisadas ao longo dos 2 períodos: 1994 a 1999 (período 1) e 2000 a 2004 (período 2).



* NS – $p > 0,05$

4.5 Testes de susceptibilidade para o fluconazol

O teste de susceptibilidade ao fluconazol foi possível de ser realizados em 323 (83,2 %) das amostras de *Candida* spp. A sensibilidade dose dependente (SDD) e a resistência ao fluconazol foram encontradas globalmente, em 2,47% (8/323) de todos os casos de candidemia. Em relação à distribuição das espécies, o fenótipo SDD/resistência esteve presente em isolados de: *C. krusei* em 66,7 % (2/3) das cepas; *C. glabrata* em 13,3 % (2/15); *Candida* spp. em 20 % (2/10). Não houve isolados resistentes entre as espécies de *C. albicans*, complexo *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*. Tendo em vista o limitado número de amostras SDD/R não foi possível avaliar possíveis diferenças em sua prevalência nos 2 períodos.

4.6 Terapêutica

Globalmente, a terapêutica antifúngica foi instituída em 69,5% (270/388) dos pacientes. A terapêutica primária foi anfotericina B em 88,8% (239/270) e fluconazol em 11,1% (30/270) dos casos. Vale a pena mencionar que 30,4 % (118/388) dos casos não receberam terapia antifúngica para o episódio de candidemia.

Comparando – se a terapia antifúngica para os episódios de candidemia documentada por 2 períodos, notamos que não houve diferença estatística nos casos não tratados ao longo do estudo : 31 % (52/165) x 30 % (66/223) dos pacientes não receberam tratamento nos períodos avaliados ($p = 0,68$).

4.7 Evolução

A média de tempo entre o diagnóstico de candidemia e o óbito foi de 15,8 dias no período 1 e de 19,8 dias no período 2, sem diferença estatística entre os grupos ($p = 0,48$). A mortalidade geral foi de 215 (55,4 %): 89 (53,9%) para período 1 e 126 (56,5%) para o período 2 ($p = 0,61$).

4.8 Análise comparativa das características da população estudada nos dois períodos.

No segundo período pudemos observar maior prevalência de indivíduos de maior faixa etária, doença cardiológica, doença pulmonar, doença hepática e insuficiência renal. Por outro lado, no primeiro período houve maior prevalência de doença neurológica, síndrome infecciosa não fúngica e quimioterapia. As características clínicas e epidemiológicas dos pacientes admitidos nos 2 períodos de estudo encontram – se resumidas nas tabelas 6 e 7.

Tabela 6. Dados demográficos, tempo para diagnóstico de candidemia ao longo da internação e espécies envolvidas nos dois períodos.

Variável (N)	Período 1 1994 – 1999 N = 165	Período 2 2000– 2004 N = 223	p(*)
Gênero Masculino	99 (60%)	135 (60,5%)	0,915
Idade (média em anos)	27,2	36,3	0,002
Tempo para o óbito (média em dias)	15,8	19,8	0,481
UTI	61 (37,0%)	90 (40,4%)	0,498
Espécie isolada			
<i>Candida albicans</i>	73 (44,2%)	92 (41,3%)	
<i>Candida não albicans</i>	92 (55%)	131 (58,7%)	0,555

(*) valor de p = comparação dos pacientes com candidemia em função do período do estudo.

Tabela 7. Doenças de base e condições associadas à candidemia nos dois períodos.

Variável (N)	Período 1 1994 – 1999 N = 165	Período 2 2000– 2004 N = 223	p(*)
Neoplasia (123)	44 (26,7%)	79 (35,4%)	0,067
Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (9)	5 (3%)	4 (1,8%)	0,424
Doença Cardiológica (27)	4 (2,4%)	23 (10,3%)	0,003
Doença Pulmonar (32)	0	32 (14,3%)	<0,001
Doença Imunológica (7)	4 (2,4%)	3 (1,3 %)	0,430
Doença Neurológica (15)	11 (6,7%)	4 (1,8%)	0,014
Doença Hepática (19)	3 (1,8%)	16 (7,2%)	0,016
Diabetes Mellitus (31)	12 (7,3%)	19 (8,5%)	0,654
Desnutrição (5)	4 (2,4%)	1 (0,4%)	0,088
Insuficiência Renal (43)	12 (7,3%)	31 (13,9%)	0,040
Síndrome Infecciosa não Fúngica (21)	16 (9,7%)	5 (2,2%)	0,001
Uso prévio de antibiótico	154 (93,3%)	208 (93,3%)	0,981
Infecção profunda	4 (2,4%)	3 (1,3%)	0,500
Diálise (32)	11 (6,7%)	21 (9,4%)	0,330
Trauma (6)	4 (2,4%)	2 (0,9%)	0,228
Cirurgia (161)	66 (40,0%)	95 (42,6%)	0,607
Neutropenia (61)	29 (17,6%)	32 (14,3%)	0,388
Nutrição Parenteral Total (139)	66 (40,0%)	73 (32,7%)	0,140
Cateter Venoso Central (283)	113 (68,5%)	170 (76,2%)	0,089
Corticosteróide (174)	69 (41,8%)	105 (47,1%)	0,302
Quimioterapia (50)	28 (17,0%)	22 (9,9%)	0,039
Transplante (10)	3 (1,8%)	7 (3,1%)	0,153

(*) valor de p = comparação dos pacientes com candidemia em função do período do estudo.

5.Discussão

O presente estudo analisou um banco de dados de 388 episódios de infecções de corrente sanguínea causadas por espécies de *Candida* no Hospital São Paulo, com dados coletados num período de 11 anos.

A taxa de incidência de 1,20 infecções por 1.000 admissões hospitalares, encontrada no presente estudo, foi similar à taxa de incidência de outros estudos como o de França et al. (2008) que encontraram 1,21 infecções por 1.000 admissões hospitalares no Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Colombo et al. (2007) também mostraram uma incidência elevada de 1,66 infecções por 1.000 admissões hospitalares. Esses estudos recentes demonstram que a taxa de incidência de candidemia continua elevada, divergindo dos estudos conduzidos em hospitais terciários em diferentes países da Europa, os quais têm mostrado taxa de incidência de candidemia variando de 0,17 a 0,76 casos por 1.000 admissões hospitalares, ou nos EUA onde são vistas taxas de 0,28-0,96 casos por 1.000 admissões hospitalares (Viudes et al., 2002; Gudlaugsson et al., 2003; Schelenz, Grandsen, 2003, Marchetti et al., 2004; Tortorano et al., 2004; Almirante et al., 2005; Pfaller et al., 2007; Zilberberg et al., 2008).

A alta incidência observada em nossos hospitais pode estar relacionada a uma combinação de múltiplos fatores, incluindo diferentes recursos disponíveis para cuidados médicos e programas de treinamento, dificuldade na implantação de programas no controle de infecções, limitado número de profissionais da saúde em unidade de terapia intensiva e menos agressividade na administração de terapia empírica antifúngica e profilaxia para pacientes de alto risco para candidemia (Colombo et al., 2007; Colombo et al., 2008).

Ao longo do período de 11 anos não verificamos qualquer tendência de queda destas taxas. Na verdade, houve aumento não significativo na casuística estudada no segundo período, provavelmente devido aos avanços na medicina, como melhoria nos recursos de diagnóstico e terapêutico que propiciam maior sobrevida aos pacientes graves permitindo o aparecimento de candidemia.

Há poucos dados sobre séries históricas no Brasil e em outros países da América Latina. É importante ressaltar que a maioria dos estudos na América Latina são limitados a estudos de coorte retrospectivos ou estudos observacionais em um limitado número de centros médicos. O único estudo que encontramos analisando tendências históricas na incidência de candidemia foi conduzido em Unidade de Terapia Intensiva do Hospital das Clínicas. Nesta série, não foi observada tendência de aumento ou diminuição de incidência de candidemia, em semelhança aos nossos resultados (Girão et al., 2008).

A idade é uma variável sempre estudada nas casuísticas de candidemia. No presente estudo a média de idade encontrada foi de 30 anos. Vale mencionar que 151 (38,9 %) dos pacientes com candidemia possuíam idade ≤ 13 anos, portando a mediana de idade foi baixa devido à grande porcentagem de criança na nossa casuística. Este dado sugere a imensa ocorrência de casos de candidemia em crianças no nosso hospital. Outros estudos epidemiológicos de candidemia descritos no Brasil apresentam uma mediana de idade que varia de 28 a 59 anos (Aquino et al., 2005; Colombo et al., 2006; Chang et al., 2008; Hinrichsen et al., 2008), mostrando a grande participação de pacientes pediátricos em casuística de candidemia em nossa região.

Quando comparado à média nos 2 períodos houve um aumento significativo no período 2. No período 1 a média de idade era de 27,2 anos e no período 2 a média foi de 36,3 anos. De modo geral, vem se observando um crescimento da população de idosos de forma mais acentuada nos países em desenvolvimento, embora este contingente ainda seja proporcionalmente bem inferior ao encontrado nos países desenvolvidos. Em relação aos países da América Latina, o Brasil assume uma posição intermediária com uma população de idosos correspondendo a 8,6% da população total. Mas, a região latino-americana apresenta uma grande diversidade, com a proporção de idosos variando de 6,4% na Venezuela a 17% no Uruguai. As populações européias apresentam, caracteristicamente, proporção mais elevadas, com os idosos representando algo em torno de 1/5 da população de seus países (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2003). Estes dados apontam para maior participação de pacientes idosos também no Brasil.

Neste estudo, cerca de 38% dos casos de candidemia ocorreram em Unidade de Terapia Intensiva (adulto + pediátrico). Estudos de vigilância têm demonstrado que as infecções fúngicas nosocomiais são mais freqüentemente encontradas em Unidades de Terapia Intensiva do que em outras unidades de internação (Blumberg et al., 2001; Blot et al., 2001; Kibbler et al., 2003; Fujitani et al., 2006; Colombo et al., 2007).

Este fato pode ser explicado pelo número de procedimentos invasivos realizados em Unidades de Terapia Intensiva como: cateterização venosa central para administração de fluidos, hemoderivados e monitorização hemodinâmica, cateterização urinária, ventilação mecânica e outros procedimentos invasivos que predispõem as infecções. Outra explicação seria o progresso e os avanços nos procedimentos médicos e cirúrgicos capazes de aumentar a sobrevida e diminuir a mortalidade, resultando em maior permanência nestas unidades de cuidados intensivos (Girão et al., 2008; Bouza, Muñoz, 2008; Dimopoulos et al., 2009).

O presente estudo apresentou como principais doenças de base nos pacientes com candidemia as seguintes condições : neoplasia , insuficiência renal, doença pulmonar, diabetes mellitus e doença cardíaca. Estes dados são compatíveis com outros estudos onde a maioria dos pacientes com candidemia têm múltiplas comorbidades (Almirante et al., 2005; Colombo et al., 2006; Sofair et al., 2006; Colombo et al., 2007; St-German et al., 2008).

Comparando os 2 períodos, é possível afirmar que no período 2 houve maior prevalência das seguintes comorbidades: neoplasia, insuficiência renal, doença pulmonar, diabetes mellitus, doença cardiológica. A maior prevalência de doenças degenerativas nos indivíduos do período 2 refletem as doenças mais prevalentes nos indivíduos idosos. Como mostramos nos dados demográficos analisados nos 2 períodos, houve participação maior de idosos no segundo período, mudança esta qual pode justificar a maior ocorrência destas comorbidades.

Em contrapartida, a população do período 1 com candidemia apresentou maior prevalência de síndrome da imunodeficiência adquirida, doenças imunológicas e desnutrição. Estes dados são compatíveis com a maior prevalência destas condições em indivíduos mais jovens, cuja casuística foi maior no período 1.

As condições de risco associadas a atos médicos mais freqüentes para os pacientes com candidemia foram uso de antimicrobianos, de cateter venoso central, de corticosteróide, de nutrição parenteral total, e a realização de cirurgias. Estes dados são compatíveis com outros estudos epidemiológicos de candidemia (Wey et al., 1988; Almirante et al., 2005; Sofair et al., 2006; Pfaller 2008; Colombo et al., 2007; St- German et al., 2008; França et al., 2008; Colombo et al., 2008). Vale mencionar que as condições de risco encontradas neste estudo não diferem daquelas já descritas por outros estudos que estudaram séries de candidemias (Nucci et al., 1998; Blumberg et al., 2001; Diekema et al., 2002).

No período 1 houve maior prevalência de trauma como condição de risco para candidemia. Importante lembrar que fatores externos (acidentes, violência) são mais comuns em indivíduos jovens.

As condições de risco mais prevalentes no período 2 foram diálise, cirurgia, neutropenia, nutrição parenteral total, cateter venoso central, corticosteróide, transplante e antibioticoterapia. O achado destas condições na população do período 2 reflete, provavelmente, maior gravidade dos pacientes internados no segundo período.

Encontramos em nosso estudo epidemiológico a seguinte distribuição de espécies de *Candida* spp.: *C. albicans* respondendo por 42,4% (165) das amostras avaliadas, seguido por complexo *C. parapsilosis* 27,3% (106), *C. tropicalis* 21,9% (85), *C. glabrata* 4,4% (17), *C. guilliermondii* 1,5% (6), *C. krusei* 1% (4), *C. peliculosa* 0,3 (1), outras espécies 1% (4). Estes dados são compatíveis com inúmeros estudos já realizados no Brasil, onde espécies não *albicans* são predominantemente representadas por *C. tropicalis* e complexo *C. parapsilosis* (Colombo et al., 2006; Colombo et al., 2007; França et al., 2008; Hinrichsen et al., 2008).

Vale mencionar também que ao longo dos 11 anos não houve mudança da epidemiologia da espécie *C. glabrata*. A *C. glabrata* foi a quarta espécie mais prevalente no presente estudo e figura como segundo ou terceiro agente mais freqüente de candidemia nos EUA e países da Europa (Pfaller et al., 2002; Hajjeh et al., 2004; Marchetti et al., 2004). No Brasil, *C. glabrata* em hospitais públicos continua a representar 4 % da casuística apesar da maior utilização de fluconazol para terapia empírica e/ou profilaxia.

Em relação ao perfil de susceptibilidade das leveduras, as amostras de *C. krusei* e *C. glabrata* responderam pela maior proporção de casos de resistência ao fluconazol. Não houve nenhuma diferença significativa entre a distribuição da resistência ao fluconazol nos grupos estudados, e a ocorrência da resistência mostrou-se estável no decorrer do período do estudo.

Observamos que somente 69,5 % dos pacientes receberam tratamento antifúngico. O motivo da não instituição de medidas terapêuticas não foi avaliado, porém, sabemos que com muita freqüência, pacientes com candidemia são diagnosticados apenas tardiamente, ocasião onde os resultados das medidas terapêuticas são insatisfatórios, não somente pelo avançado estado da infecção fúngica, mas também pela gravidade da doença de base nos pacientes (Pappas et al., 2009; Morrel et al., 2005).

Este dado contribui para justificar porque não observamos redução na mortalidade associada a candidemia nos 2 períodos avaliados, onde as taxas de mortalidade persistiram na ordem de 50 %.

Concluindo, podemos afirmar que ao longo de 11 anos não houve mudanças significativa na incidência de candidemia no Hospital São Paulo, nem mesmo no padrão de distribuição de espécies. Por outro lado, verificamos uma clara tendência de maior prevalência de indivíduos idosos ao longo do segundo período, com conseqüente maior documentação desta complicação infecciosa em indivíduos com maior número de comorbidades. Infelizmente, continuamos a documentar grande porcentagem de pacientes que não foram tratados, provavelmente por diagnóstico tardio, sendo que a mortalidade geral desta micose permanece em níveis inaceitáveis.

6. Conclusões

Conclusões

- 1.A incidência de candidemia permaneceu alta (aproximadamente 1 caso/admissões hospitalares) ao longo de todo o período de observação.
- 2.Houve predominância de *C. albicans*, complexo *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* ao longo de todo o período, não havendo tendência maior para isolamento de *C. glabrata*.
- 3.Houve maior participação de indivíduos idosos no período 2 quando comparado com o período 1. A média de idade dos pacientes aumentou de 27,2 anos para 36,3 anos ($p=0,002$).
- 4.A população de pacientes com candidemia no segundo período apresentou maior ocorrência de múltiplas comorbidades, quando comparadas ao período 1.
- 5.Ao longo de todo o período de estudo, observamos que número substancial de pacientes, aproximadamente 30% não tiveram oportunidade de tratamento com drogas antifúngicas.
- 6.A mortalidade geral documentada foi de ordem de 55,4%, sem alteração nos 2 períodos.

ANEXO 1 – Ficha clínica

PROJETO DE VIGILÂNCIA DE CANDIDEMIAS No. do paciente --

ESTA PÁGINA CONTÉM DADOS CONFIDENCIAIS
GUARDE SEPARADO DO RESTO DA FICHA

Dados desta página não entrarão no banco de dados.

Nome do Hospital:

Código do Hospital

Número do prontuário: _____

Nome do paciente: _____

Endereço do paciente: _____

_____ CEP _____

No. do paciente **XX**--

CPF _____

Isolados de Candida desse paciente:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Notas relevantes

PROJETO DE VIGILÂNCIA DE CANDIDEMIAS No. do paciente --

1) INFORMAÇÃO DEMOGRÁFICA

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

1.2 Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino

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

1.4 De que cidade é o hospital?

☐ São Paulo ☐ Rio de Janeiro ☐ Brasília ☐ Vitória ☐ Belo Horizonte

☐ Campinas ☐ Ribeirão Preto ☐ Santa Maria ☐ Curitiba ☐ Recife ☐ Fortaleza

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

2) INFORMAÇÃO MICROBIOLÓGICA

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

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

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

☐ C. albicans ☐ C. parapsilosis ☐ C. krusei ☐ C. tropicalis ☐ C. lusitanae

☐ C. rugosa ☐ C. glabrata ☐ Outra, especifique:

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

ATÉ 14 DIAS ANTES DA CANDIDEMIA INCIDENTE:

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

☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei

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

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

Nos 14 dias antes da candidemia incidente,

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

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

Espécie 1 :

☐ Fezes ☐ Urina ☐ Oral ou Nasofaríngeo ☐ Trato Respiratório

☐ Gastrointestinal ☐ Vaginal ☐ Pele ☐ Desconhecido

Espécie 2 :

☐ Fezes ☐ Urina ☐ Oral ou Nasofaríngeo ☐ Trato Respiratório

☐ Gastrointestinal ☐ Vaginal ☐ Pele ☐ Desconhecido

Espécie 3 :

☐ Fezes ☐ Urina ☐ Oral ou Nasofaríngeo ☐ Trato Respiratório

☐ Gastrointestinal ☐ Vaginal ☐ Pele ☐ Desconhecido

PROJETO DE VIGILÂNCIA DE CANDIDEMIAS No. do paciente --

ATÉ 30 DIAS DEPOIS DA CANDIDEMIA INCIDENTE:

Durante os 30 dias DEPOIS da candidemia incidente,

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

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

data / / (DD/MM/YYYY)

Espécie:

data / / (DD/MM/YYYY)

Espécie:

data / / (DD/MM/YYYY)

Espécie:

data / / (DD/MM/YYYY)

Espécie:

data / / (DD/MM/YYYY)

Espécie:

data / / (DD/MM/YYYY)

Espécie:

3) INFORMAÇÃO SOBRE HOSPITALIZAÇÃO

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

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

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

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

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

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

☐ Unidade coronariana ☐ Clínico ☐ Cirúrgico ☐ Geral ☐ Queimados ☐ Neonatal ☐ Pediátrico ☐ Não sei

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

☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei

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

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

3.3.4 Se UTI, selecione uma:

☐ Unidade coronariana ☐ Clínico ☐ Cirúrgico ☐ Geral ☐ Queimados ☐ Neonatal ☐ Pediátrico ☐ Não sei

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

☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei

4) HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA

História nos 3 meses antes da candidemia incidente

4.1 Neoplasia: ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei

4.1.1 Especifique: ☐ Hematológica ☐ Tumor sólido ☐ Não sei

4.2 Paciente transplantado: ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei

4.2.1 Se sim, especifique o órgão transplantado:

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

PROJETO DE VIGILÂNCIA DE CANDIDEMIAS No. do paciente --

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

Se sim, marque um:

☐ Aguda, Grau I	☐ Crônica, Limitada
☐ Aguda, Grau II	☐ Crônica, Extensa
☐ Aguda, Grau III	☐ Crônica, grau desconhecido
☐ Aguda, Grau IV	☐ Não sei se aguda ou crônica
☐ Aguda, grau desconhecido	

4.3 HIV +: ☐Sim ☐Não ☐Não sei

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

4.3.2 Contagem mais recente de CD4 ☐Não sei

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

4.4 Doença Cardíaca: ☐Sim ☐Não ☐Não sei

4.5 Doença Pulmonar: ☐Sim ☐Não ☐Não sei

4.6 Doença Hepática: ☐Sim ☐Não ☐Não sei

4.6.1 Se sim, tem cirrose? ☐Sim ☐Não ☐Não sei

4.7 Diabetes Mellitus: ☐Sim ☐Não ☐Não sei

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

4.8 Insuficiência Renal: ☐Sim ☐Não ☐Não sei

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

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

4.9 Doença Auto-imune: ☐Sim ☐Não ☐Não sei

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

4.10 Doença Neurológica: ☐Sim ☐Não ☐Não sei

4.11 Cirurgia nos últimos 3 meses: ☐Sim ☐Não ☐Não sei

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

☐Abdominal ☐Cardiorrespiratória ☐Genitourinária ☐Ginecológica ☐Neurológica ☐Ortopédica ☐Trauma

4.12 Queimadura de terceiro grau: ☐Sim ☐Não ☐Não sei

4.12.1 Se sim, % área corporal:

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

4.13 Mucosite secundária a quimioterapia: ☐Sim ☐Não ☐Não sei

4.14 Neutropenia (neutrófilos $<500/\text{mm}^3$): ☐Sim ☐Não ☐Não sei

Se sim,

4.14.1 Durante este período, o paciente teve neutropenia ($<500/\text{mm}^3$) prolongada (≥ 10 dias)?

☐Sim ☐Não ☐Não sei

4.14.2 Durante este período o paciente teve neutropenia profunda (neutrófilos $<100/\text{mm}^3$)? :

☐Sim ☐Não ☐Não sei

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

PROJETO DE VIGILÂNCIA DE CANDIDEMIAS No. do paciente --

5) CANDIDÍASE NEONATAL/LACTENTE

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

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

No momento do parto:

5.1.2 Idade gestacional: semanas dias ☐Não sei

5.1.3 Peso ao nascimento (gramas): ☐Não sei

5.1.4 APGAR : 1 Minuto ☐Não sei

5.1.5 APGAR: 5 Minutos ☐Não sei

5.1.6 Havia ruptura prolongada de membranas?

☐Sim ☐Não ☐Não sei

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

5.1.7 Síndrome de aspiração de mecônio? ☐Sim ☐Não ☐Não sei

5.1.8 Displasia broncopulmonar? ☐Sim ☐Não ☐Não sei

5.1.9 Enterocolite necrotizante? ☐Sim ☐Não ☐Não sei

5.1.10 Dermatite fúngica? ☐Sim ☐Não ☐Não sei

6) INFORMAÇÕES CLÍNICAS

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

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

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

6.2 O paciente estava recebendo hiperalimentação? ☐Sim ☐Não ☐Não sei

6.2.1 Se sim, selecione o tipo:

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

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

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

☐Sim ☐Não ☐Não sei

6.3.1 Se sim, Selecione o tipo de diálise:

☐Hemodiálise ☐Peritoneal ☐Não sei

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

☐Sim ☐Não ☐Não sei

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

Dias: _____ ☐Não sei (diálise aguda)

Anos: _____ ☐Não sei (diálise crônica)

PROJETO DE VIGILÂNCIA DE CANDIDEMIAS No. do paciente --

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

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

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

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

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

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

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

PROJETO DE VIGILÂNCIA DE CANDIDEMIAS No. do paciente --

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

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

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

PROJETO DE VIGILÂNCIA DE CANDIDEMIAS No. do paciente --

7) INFORMAÇÃO SOBRE CATÉTERES

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

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

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

Código de catéter	Data da inserção (DD/MM/YYYY)	Data da remoção (DD/MM/YYYY)	A hemocultura positiva da candidemia incidente foi colhida por este catéter?	O catéter foi removido por causa da candidemia?
	 ☐ Não sei	 ☐ Não sei	☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei	☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei
	 ☐ Não sei	 ☐ Não sei	☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei	☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei
	 ☐ Não sei	 ☐ Não sei	☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei	☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei
	 ☐ Não sei	 ☐ Não sei	☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei	☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei
	 ☐ Não sei	 ☐ Não sei	☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei	☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei

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

Código:

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

8) HISTÓRIA DE MEDICAÇÃO

ATÉ 14 DIAS ANTES DA CANDIDEMIA INCIDENTE:

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

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

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

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

8.3 Outras drogas imunossupressoras? ☐Sim ☐Não ☐Não sei

8.4 Quimioterapia contra o câncer? ☐Sim ☐Não ☐Não sei

8.5 Terapia anti-retroviral? ☐Sim ☐Não ☐Não sei

8.6 Bloqueadores H2? ☐Sim ☐Não ☐Não sei

PROJETO DE VIGILÂNCIA DE CANDIDEMIAS No. do paciente --

8.7 O paciente recebeu ou estava recebendo drogas antifúngicas?

☐Sim ☐Não ☐Não sei

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

☐Profilático ou empírico

☐Tratamento de uma infecção conhecida não incluída neste episódio de candidemia

☐Não sei

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

☐Anfotericina B ☐Anfotericina B Lipossomal ☐Anfotericina B Lipídica ☐Fluconazol

☐Itraconazol ☐Voriconazol ☐Posaconazol ☐Caspofungina

☐Fluorocitosina ☐Micafungina ☐Outro

☐Paciente em estudo cego (droga desconhecida)

ATÉ 30 DIAS APÓS A CANDIDEMIA INCIDENTE:

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

☐Sim ☐Não ☐Não sei

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

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

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

PROJETO DE VIGILÂNCIA DE CANDIDEMIAS No. do paciente --

ENTRE 14 DIAS ANTES E 30 DIAS DEPOIS DA CANDIDEMIA INCIDENTE

8.9 HISTÓRIA DE USO DE DROGAS ANTIFÚNGICAS

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

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

9) INFORMAÇÃO SOBRE A EVOLUÇÃO

PROJETO DE VIGILÂNCIA DE CANDIDEMIAS No. do paciente --

ATÉ 30 DIAS DEPOIS DA CANDIDEMIA INCIDENTE:

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

☐Sim ☐Não ☐Não sei

9.1.1 Se sim, indique o(s) órgão(s):

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

9.2 O paciente recebeu alta após esta hospitalização?

☐Sim ☐Não ☐Não foi internado ☐Não sei

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

☐Não recebeu alta até 30 dias após a candidemia incidente

☐Não sei

9.3 O paciente foi transferido para outra instituição?

☐Sim ☐Não ☐Não foi hospitalizado ☐Não sei

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

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

9.4.2 Foi realizada necrópsia? ☐Sim ☐Não ☐Não sei

9.4.3 Se sim, havia envolvimento de Candida em órgãos?

☐Sim ☐Não ☐Não sei

9.4.4 Se sim, indique o(s) órgão(s):

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

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

☐Sim ☐Não ☐Não sei

ANEXO 2 – Dicionário de termos

PROJETO DE VIGILÂNCIA DE CANDIDEMIAS

DICIONÁRIO

PROJETO BRASIL DE VIGILÂNCIA DE CANDIDEMIAS
DICIONÁRIO DE TERMOS E QUESTÕES

Informação geral:

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

Definições importantes

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

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

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

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

GUIA PARA QUESTÕES ESPECÍFICAS:

1) INFORMAÇÕES DEMOGRÁFICAS

1.1

1.2

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

1.4

1.5

2) INFORMAÇÕES MICROBIOLÓGICAS

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

2.2

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

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

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

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

3) INFORMAÇÕES REFERENTES À HOSPITALIZAÇÃO

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

PROJETO DE VIGILÂNCIA DE CANDIDEMIAS

DICIONÁRIO

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

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

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

4) HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA

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

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

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

4.2

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

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

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

PROJETO DE VIGILÂNCIA DE CANDIDEMIAS

DICIONÁRIO

- 4.6 Identifique pacientes com doença hepática ativa durante os três meses precedentes. Por exemplo, marque SIM para hepatite viral, hepatite por drogas ou outras hepatites (alcoólica, cirrose biliar primária, hepatite autoimune, esteatose não-alcoólica, hepatite idiopática). Se um paciente tinha uma história de hepatite auto limitada (por exemplo, hepatite A ou hepatite por drogas) que resolveu mais de três meses antes da candidemia incidente, marque NÃO. Para qualquer hepatite crônica (por exemplo, hepatite C, cirrose biliar primária, hepatite autoimune) que estava presente durante os três meses precedentes, marque SIM (mesmo se o paciente não estava em tratamento). Marque SIM para cirrose de qualquer tipo. Marque SIM para doença biliar necessitando de tratamento cirúrgico (colecistite, colangite).
- 4.7 Marque se o paciente tem história de diabetes que tenha necessitado de algum tratamento (insulina, medicações orais OU dieta) nos últimos três meses. Se o paciente tinha uma história de diabetes que melhorou (por exemplo, depois de perda de peso) mais de três meses atrás, marque NÃO.
- 4.8 Insuficiência renal é definida como uma creatinina sérica >1.5 mg/dl em qualquer ocasião nos últimos três meses; insuficiência renal crônica é definida como uma creatinina persistentemente elevada durante pelo menos os três meses antes da candidemia incidente.
- 4.9 Marque SIM para história de qualquer doença autoimune que tenha necessitado de tratamento (aguda ou crônica) nos últimos três meses. As condições podem incluir doenças reumatológicas como: lupus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, doença mista do colágeno, arterite temporal, esclerodermia, doença inflamatória intestinal, etc. As drogas imunossupressoras incluem corticosteróides (oral ou parenteral), metotrexate, hidroxicloroquina, ciclofosfamida, tacrolimus, sirolimus, ciclosporina, micofenolato mofetil, etanercet (anti-TNF), infliximab.
- 4.10 Marque SIM para história de acidente vascular cerebral, doença de Parkinson ou convulsões que tenham necessitado de tratamento. Marque SIM para demência moderada ou grave de qualquer tipo. Marque NÃO para demência leve, ou condições benignas como cefaléia.
- 4.11 Marque SIM se o paciente foi submetido a cirurgia de qualquer tipo nos últimos três meses antes da candidemia incidente. Marque NÃO se a cirurgia ocorreu mais de três meses antes.
- 4.12 Marque SIM se o paciente sofreu queimadura de terceiro grau nos três meses precedentes. Se o paciente tinha história de queimadura mas a mesma curou e não precisou de tratamento, marque NÃO. Se o paciente é um queimado, marque a percentagem do corpo que foi atingida.
- 4.13 Neutropenia é definida como contagem absoluta de neutrófilos $<500/\text{mm}^3$. Neutropenia prolongada é definida como neutropenia de duração ≥ 10 dias. Marque se o paciente teve uma contagem <100 neutrófilos/ mm^3 durante os três meses precedentes. Se a contagem absoluta de neutrófilos não está disponível, pode-se calculá-la multiplicando a soma de bastões + segmentados pelo número absoluto de leucócitos e dividir este resultado por 100:

$$\text{No. absoluto de neutrófilos} = (\text{bastões} + \text{segmentados}) \times \text{no. total de leucócitos} / 100$$

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

PROJETO DE VIGILÂNCIA DE CANDIDEMIAS

DICIONÁRIO

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

5) CANDIDÍASE NEONATAL

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

6) INFORMAÇÃO CLÍNICA

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

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

PROJETO DE VIGILÂNCIA DE CANDIDEMIAS

DICIONÁRIO

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

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

7) INFORMAÇÕES REFERENTES A CATETER

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

8) HISTÓRIA DE MEDICAÇÕES

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

8.5 Antiretrovirais

8.6 Bloqueadores H2

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

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

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

9) INFORMAÇÕES SOBRE A EVOLUÇÃO

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

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

9.3

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



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO/HOSPITAL SÃO PAULO

Data: 14/06/2010 07:59:27

Página: 1/2

Id: 3010

São Paulo, 05 de Junho de 2009

CEP 0751/09

Ilmo(s). Sr(a).
 Pesquisador(a) Marcos Paulo Wille
 Co-Investigadores: Guilherme Henrique Campos Furtado;
 Disciplina/Departamento Infectologia da
 Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo
 Patrocinador CNPq

CARTA DE APROVAÇÃO E PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA INSTITUCIONAL

Ref: Projeto de pesquisa intitulado:

'Candidemia em Hospital Universitário na cidade de São Paulo: Aspecto Clínico - Epidemiológico de 10 anos.'

ÁREA TEMÁTICA ESPECIAL: Não há necessidade de envio à CONEP para análise

CARACTERÍSTICA DO ESTUDO: Estudo epidemiológico

RISCO PACIENTE: Sem risco, sem contato com paciente

OBJETIVOS: Avaliar os aspectos clínicos e epidemiológicos referentes aos episódios de Candidemia que ocorreram no Hospital São Paulo - HSP, compreendidos entre o período de 1994 -2004

RESUMO: Será realizado um estudo coorte-retrospectivo em que os dados consultados para a análise se encontram em um banco de dados depositados no Laboratório Especial de Micologia. Serão analisadas todas as infecções hematogênicas causadas pelo gênero *Candida* do HSP entre o período de 1994 e 2004. Serão avaliadas as seguintes variáveis: faixa etária, unidade de internação, doença de base, fatores associados, espécies de *Candida* responsáveis por candidemia, tempo para o tratamento, tempo para remoção do catéter venoso central, tempo para óbito, taxa de mortalidade, taxa de incidência e utilização de antifúngico (fluconazol).

FUNDAMENTAÇÃO RACIONAL: A infecção de corrente sanguínea causada pelo gênero *Candida* é considerada, nos dias atuais, como um persistente problema de saúde pública. Estudos realizados atualmente mostraram que o gênero *Candida* apresenta-se como o quarto agente causal dessa infecção, sendo esta casística associada a fatores de risco como uso indiscriminado de antibióticos, período prolongado de internações e procedimentos médicos invasivos.

MATERIAL E METODO: Estão descritos os procedimentos, não havendo contato com paciente

TCLE: Não se aplica

DETALHAMENTO FINANCEIRO: CNPq

CRONOGRAMA: 6 meses

OBJETIVO ACADÊMICO: Mestrado

PRIMEIRO RELATÓRIO PREVISTO PARA: 10/06/2010, os demais relatórios deverão ser entregues ao CEP anualmente até o término do estudo

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

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

Atenciosamente,



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO/HOSPITAL SÃO PAULO

Data: 14/04/2017 09:07:00

Página: 22

14/4/2017

Prof. Dr. José Carlos Medina Pastana

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa de

Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

8. Referências

- Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, et al. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. Clin Infect Dis. 1997 Jun; 24(6):1122-8.
- Alcoba-Flórez J, Arévalo Mdel P, González-Paredes FJ, et al. PCR protocol for specific identification of *Candida nivariensis*, a recently described pathogenic yeast. J Clin Microbiol. 2005 Dec; 43(12):6194-6.
- Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. J Clin Microbiol. 2005 Apr; 43 (4): 1829-35.
- Almirante B, Pemán J. Current treatment of candidemia. Role of anidulafungin. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008 Dec; 26 Suppl 14:21-8.
- Alves SH, Milan EP, Branchini ML, et al. First isolation of *Candida dubliniensis* in Rio Grande do Sul, Brazil. Diagn Microbiol Infect Dis. 2001 Mar; 39(3):165-8.
- Aquino VR, Lunardi LW, Goldani LZ, et al. Prevalence, susceptibility profile for fluconazole and risk factors for candidemia in a tertiary care hospital in southern Brazil. Braz J Infect Dis. 2005 Oct; 9(5):411-8.
- Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, et al. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980 – 1989. National Nosocomial Infections Surveillance System. Am J Med. 1991 Sep 91(3B): 86 – 9.
- Barberino MG, Silva N, Rebouças C, et al. Evaluation of bloodstream infections by *Candida* in three tertiary hospitals in Salvador, Brazil: a case-control study. Braz J Infect Dis. 2006 Feb; 10(1):36-40.
- Beck-Sagué C, Jarvis WR. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. National Nosocomial Infections Surveillance System. J Infect Dis. 1993 May; 67(5):1247-51.
- Bishop JA, Chase N, Magill SS, et al. *Candida bracarensis* detected among isolates of *Candida glabrata* by peptide nucleic acid fluorescence in situ hybridization: susceptibility data and documentation of presumed infection. J Clin Microbiol. 2008 Feb; 46(2):443-6.
- Brandt ME, Harrison LH, Pass M, et al. *Candida dubliniensis* fungemia: the first four cases in North America. Emerg Infect Dis. 2000 Jan; 6(1):46-9.
- Blot S, Vandewoude K, Hoste E, et al. Outcome in critically ill patients with candidal fungemia: *Candida albicans* vs. *Candida glabrata*. J Hosp Infect. 2001 Apr; 47(4):308-13.
- Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. Clin Infect Dis. 2001 Jul 15; 33(2):177-86.

- Bouza E, Muñoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *Int J Antimicrob Agents*. 2008 Nov;32 Suppl 2:S87-91.
- Chang MR, Correia FP, Costa LC, et al. *Candida* bloodstream infection: data from a teaching hospital in Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev Inst Med Trop*. 2008 Sept; 50(5):265-8.
- Chow J, Golan Y, Ruthazer R, et al Factors associated with candidemia caused by non-*albicans candida* species versus *Candida albicans* in the intensive care unit. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46:1206–13
- Colombo AL, Nucci M, Salomão R, et al. High rate of non- *albicans* candidemia in Brazilian tertiary care hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis*.1999 Aug; 34(4): 281-6.
- Colombo AL, Guimarães T. Epidemiology of hematogenous infections due to *Candida* spp. *Rev Soc Med Trop Sao Paulo*. 2003 Set; 36(5): 599-607.
- Colombo AL, Nucci M, Park BJ, et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol*.2006 Aug; 44(8):2816-23.
- Colombo AL, Guimarães T, Rosas RC. Prospective observational study of candidemia in São Paulo, Brazil: incidence rate, epidemiology, and predictors of mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007 May; 28(5): 570-6.
- Colombo AL, Thompson L, Graybill JR. The north and south of candidemia: Issues for Latin America. *Drugs Today*. 2008 Sep; 44 Suppl A:1-34.
- Correia A, Sampaio P, et al. *Candida bracarensis* sp. nov., a novel anamorphic yeast species phenotypically similar to *Candida glabrata*. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2006 Jan;56 (Pt 1):313-7.
- Costa SF, Marinho I, Araújo EA, et al. Nosocomial fungemia: a 2-year prospective study. *J Hosp Infect*. 2000 May; 45(1):69-72.
- Chow J, Golan Y, Ruthazer R. Factors associated with candidemia caused by non-*albicans Candida* species versus *Candida albicans* in the intensive care unit. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46:1206–13
- Diekema, DJ , Pfaller MA, Messer SA, et al. In vitro activities of BMS-207147 against over 600 contemporary clinical bloodstream isolates of *Candida* species from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program in North America and Latin America. *Antimicrob. Agents Chemother* 1999; 43:2236–2239.
- Diekema DJ, Messer SA, Brueggemann AB, et al. Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study. *J Clin Microbiol*. 2002 Apr; 40(4): 1298-302.
- Dimopoulos G, Velegaki A, Pefanis A, et al. *Hepatogastroenterology*. 2007 Mar;54(74):354-8.

- Dimopoulos G, Velegaki A, Falagas ME. A 10-year survey of antifungal susceptibility of candidemia isolates from intensive care unit patients in Greece. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Mar; 53(3):1242-4.
- Dóczi I, Dósa E, Hajdú E, et al. Aetiology and antifungal susceptibility of yeast bloodstream infections in a Hungarian university hospital between 1996 and 2000. *J Med Microbiol*. 2002 Aug; 51(8):677-81.
- Douglas LJ. *Candida* biofilms and their role in infection. *Trends Microbiol*. 2003 Jan;11(1): 30-6.
- Edmond MB, Wallace SE, McClish DK. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin. Infect. Dis*. 1999 29:239–244.
- Flórez C, Martín-Mazuelos E, Ruiz M, et al. In vitro susceptibilities of bloodstream isolates of *Candida* spp.: results from a multicenter active surveillance program in Andalusia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009 Nov; 27(9):518-22.
- França JC, Ribeiro CE, Queiroz-Telles F. Candidemia in a Brazilian tertiary care hospital: incidence, frequency of different species, risk factors and antifungal susceptibility. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008 Jan; 41(1):23-8.
- Fujitani S, Ricardo-Dukelow M, Kamiya T, et al. Ethnicity and other possible risk factors for candidemia at 3 tertiary care university hospitals in Hawaii. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006 Nov;27(11):1261-3.
- Girão E, Levin AS, Basso M, et al. Seven-year trend analysis of nosocomial candidemia and antifungal (fluconazole and caspofungin) use in Intensive Care Units at a Brazilian University Hospital. *Med Mycol*. 2008 Sep; 46(6): 581-8.
- Godoy P, Tiraboschi IN, Severo LC, et al. Species distribution and antifungal susceptibility profile of *Candida* spp. Bloodstream isolates from Latin American hospitals. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2003 Apr; 98(3): 401– 5.
- Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis*. 2003 Nov 1;37(9):1172-7.
- Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, et al. Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *J Clin Microbiol*. 2004 Apr; 42(4):1519-27.
- Hazen KC. New and emerging yeast pathogens. *Clin Microbiol*. 1995 Oct; 8(4):462-78.
- Hinrichsen SL, Falcão E, Vilella TA, et al. Candidemia in a tertiary hospital in northeastern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008 Jul-Aug; 41(4):394-8.
- Hsueh PR, Ruan SY. Invasive candidiasis: an overview from Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2009 Jun; 108(6):443-51.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico 2000: características gerais da população - resultados da amostra [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2003 [citado 2009 Out 5]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2000>.

Iwen PC, Kelly DM, Reed EC, et al. Invasive infection due to *Candida krusei* in immunocompromised patients not treated with fluconazole. Clin Infect Dis. 1995 Feb;20 (2):342-7.

Jacobsen MD, Bougnoux ME, d'Enfert C, et al. Multilocus sequence typing of *Candida albicans* isolates from animals. Res Microbiol. 2008 Jul-Aug; 159(6):436-40.

Jabra-Rizk MA, Johnson JK, Forrest G, et al. Prevalence of *Candida dubliniensis* fungemia at a large teaching hospital. Clin Infect Dis. 2005 Oct 1;41(7):1064-7.

Kao AS, Brandt ME, Pritt WR, et al. The epidemiology of candidemia in two United States cities: results of a population- based active surveillance. Clin Infect Dis. 1999 Nov;29(5):1164-70.

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

Kibbler CC, Seaton S, Barnes RA, et al. Management and outcome of bloodstream infections due to *Candida* species in England and Wales. J Hosp Infect. 2003 May; 54(1):18-24.

Kumamoto CA. *Candida* biofilms. Curr Opin Microbiol. 2002 Dec; 5(6):608-11.

Krcmery V, Barnes AJ. Non-*albicans* *Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. J Hosp Infect. 2002 Apr;50(4):243-60.

Lagrou K, Verhaegen J, Peetermans WE, et al. Fungemia at a tertiary care hospital: incidence, therapy, and distribution and antifungal susceptibility of causative species. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2007 Aug; 26(8):541-7.

Laupland KB, Gregson DB, Church DL, et al. Invasive *Candida* species infections: a 5 year population-based assessment. J Antimicrob Chemother. 2005 Sep; 56(3):532-7.

Lin J, Wu LC, Rinaldi MG, Lehmann PF. Three distinct genotypes within *Candida parapsilosis* from clinical sources. J Clin Microbiol. J Clin Microbiol. 1995 Jul;33(7):1815-21.

Loreto ES, Scheid LA, Nogueira CW, et al. *Candida dubliniensis*: epidemiology and phenotypic methods for identification. Mycopath. 2010 Jun;69(6):431-43.

Mariano L, Milan EP, da Matta DA, et al. *Candida dubliniensis* identification in Brazilian yeast stock collection. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2003 Jun; 98(4):533-8.

Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. Clin Infect Dis. 2004 Feb 1;38 (3):311-20.

Marriott D, Laxton M, Harkness J. *Candida dubliniensis* candidemia in Australia. Emerg Infect Dis. 2001 May-Jun; 7(3):479.

Masala L, Luzzati R, Maccacaro L, et al. Nosocomial cluster of *Candida guilliermondii* fungemia in surgical patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2003 Nov; 22(11): 686-8.

Macphail GL, Taylor GD, Buchanan-Chell M, et al. Epidemiology, treatment and outcome of candidemia: a five-year review at three Canadian hospitals. Mycoses. 2002 Jun; 45 (5-6):141-5.

McCullough MJ, Clemons KV, Stevens DA. Molecular epidemiology of the global and temporal diversity of *Candida albicans*. Clin Infect Dis. 1999 Nov; 29(5):1220-5.

Medrano DJ, Brilhante RS, Cordeiro R de A, et al. Candidemia in a Brazilian hospital: the importance of *Candida parapsilosis*. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2006 Jan-Feb;48(1):17-20.

Meis JF, Ruhnke M, De Pauw BE, et al. *Candida dubliniensis* candidemia in patients with chemotherapy-induced neutropenia and bone marrow transplantation. Emerg Infect Dis. 1999 Jan-Feb;5 (1):150-3

Metwally L, Walker MJ, Coyle PV, et al. Trends in candidemia and antifungal susceptibility in a university hospital in Northern Ireland 2001-2006. J Infect. 2007 Aug; 55(2):174-8.

Milan EP, de Laet Sant' Ana P, de Azevedo Melo AS, et al. Multicenter prospective surveillance of oral *Candida dubliniensis* among adult Brazilian human immunodeficiency virus-positive and AIDS patients. Diagn Microbiol Infect Dis. 2001 Sep-Oct; 41(1-2):29-35.

Morgan J. Global trends in candidemia: review of reports from 1995-2005. Curr Infect Dis Rep. 2005 Nov;7(6):429-39.

Mokaddas EM, Al-Sweih NA, Khan ZU. Species distribution and antifungal susceptibility of *Candida* bloodstream isolates in Kuwait: a 10-year study. J Med Microbiol. 2007 Feb; 56(2): 255-9.

Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Sep; 49(9):3640-5.

Mubareka S, Vinh DC, Sanche SE. *Candida dubliniensis* bloodstream infection: a fatal case in a lung transplant recipient. Transpl Infect Dis. 2005 Sep-Dec;7(3-4):146-9.

Nett J, Lincoln L, Marchillo K, et al. Putative role of beta-1,3 glucans in *Candida albicans* biofilm resistance. Antimicrob Agents Chemother. 2007 Feb;51(2):510-20.

Nucci M, Colombo AL, Silveira F, et al. Spector N. Risk factors for death in patients with candidemia. Infect Control Hosp Epidemiol. 1998 Nov; 19(11):846-50.

Nucci M, Colombo AL. Candidemia due to *Candida tropicalis*: clinical, epidemiologic, and microbiologic characteristics of 188 episodes occurring in tertiary care hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007 May;58(1):77-82.

Odds FC, Webster CE. Effects of azole antifungals in vitro on host/parasite interactions relevant to *Candida* infections. *J Antimicrob Chemother*. 1988 Oct; 22(4):473-81.

Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Pappas PG, et al. Antifungal susceptibility survey of 2,000 bloodstream *Candida* isolates in the United States. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Oct; 47(10):3149-54.

Palmer GE. Autophagy in *Candida albicans*. *Methods Enzymol*. 2008 Nov;451:311-22.

Pappas PG, Rex JH, Lee J, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis*. 2003 Sep 1;37 (5):634-43.

Pappas PG. Invasive Candidiasis. *Infect Dis Clin*. 2006 Sep;20(3):485-506.

Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009 Mar 1; 48(5):503-35.

Pfaller MA. Nosomial candidiasis: emerging species, reservoirs, and modes of transmission. *Clin Infect Dis*. 1996 May; 22(5):803-8.

Pfaller MA, Jones RN, Messer SA, et al. National surveillance of nosocomial bloodstream infection due to *Candida albicans*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE program. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1998 May;31(1):327-32.

Pfaller, M A, Messer SA, Houston A, et al. National Epidemiology of Mycoses Survey: a multicenter study of strain variation and antifungal susceptibility among isolates of *Candida* species. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis*. 1998 31:289–296.

Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, et al. Bloodstream infections due to *Candida* species: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program in North America and Latin America, 1997–1998. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2000 44:747–751.

Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, et al. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and in vitro susceptibility to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *J. Clin. Microbiol*. 2001 39:3254–3259.

Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*. 2007 Jan; 20(1):133-63.

Pemán J, Cantón E, Gobernado M. Spanish ECMM Working Group on Candidaemia. Epidemiology and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from blood: results of a 2-year multicentre study in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005 Jan; 24(1):23-30.

Quindós G, Eraso E. In vitro antifungal activity of anidulafungin. *Rev Iberoam Micol*. 2008 Jun;25(2):83-91.

Rangel-Frausto MS, Wiblin T, Blumberg HM. National epidemiology of mycoses survey (NEMIS): variations in rates of bloodstream infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. *Clin. Infect. Dis*. 1999 29:253–258.

Saiman L, Ludington E, Pfaller M, et al. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patient. The National Epidemiology of Mycosis Survey Study Group. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 19: 319-324.

San Miguel LG, Cobo J, Otheo E, et al. Secular trends of candidemia in a large tertiary-care hospital from 1988 to 2000: emergence of *Candida parapsilosis*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005 Jun;26(6):548-52.

Sanglard D, Odds FC. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. *Lancet Infectious Diseases*. 2002 Feb;2(2):73-85.

Sarviki E, Lyytikäinen O, Soll DR, et al. Emergence of fluconazole resistance in a *Candida parapsilosis* strain that caused infections in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol*. 2005 Jun;43(6):2729-35.

Schelenz S, Gransden WR. Candidaemia in a London teaching hospital: analysis of 128 cases over a 7-year period. *Mycoses*. 2003 Oct 46(9-10):390-6.

Seidler M, Salvenmoser S, Müller FM. In vitro effects of micafungin against *Candida* biofilms on polystyrene and central venous catheter sections. *Int J Antimicrob Agents*. 2006 Dec;28(6):568-73.

Silva V, Zepeda G, Rybak ME, Febré N. Yeast carriage on the hands of Medicine students. *Rev Iberoam Micol*. 2003 Jun;20(2):41-5.

Shin JH, Kee SJ, Shin MG, et al. Biofilm production by isolates of *Candida* species recovered from nonneutropenic patients: comparison of bloodstream isolates with isolates from other sources. *J Clin Microbiol*. 2002 Apr;40(4): 1244-8.

Shorr AF, Lazarus DR, Sherner JH, et al. Do clinical features allow for accurate prediction of fungal pathogenesis in bloodstream infections? Potential implications of the increasing prevalence of non-albicans candidemia. *Crit Care Med*. 2007 Apr; 35(4):1077-83.

Sofair AN, Lyon GM, Huie-White S, et al. Epidemiology of community-onset candidemia in Connecticut and Maryland. *Clin Infect Dis*. 2006 Jul 1;43(1):32-9.

- Sullivan DJ, Westerneg TJ, Haynes KA, et al. *Candida dubliniensis* sp. nov.: phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidosis in HIV- infect individuals. Microbio. 1995 Jul;141 (7):1507-21.
- Sullivan D, Coleman D. *Candida dubliniensis*: characteristics and identification. J Clin Microbiol. 1998 Feb;36(2):329-34.
- St-Germain, Laverdière M, Pelletier R, et al. Epidemiology and antifungal susceptibility of bloodstream *Candida* isolates in Quebec: Report on 453 cases between 2003 and 2005. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2008 Jan; 19(1):55-62.
- Tavanti A, Davidson A, Gow N, et al. *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis* spp. Nov. to replace *Candida parapsilosis* groups II and III. J Clin Microbiol 2005, 43(1):284-92.
- Tekeli A, Akan OA, Koyuncu E, Dolapci I, Uysal S. Initial *Candida dubliniensis* isolate in *Candida* spp. positive haemocultures in Turkey between 2001 and 2004. Mycoses. 2006 Jan;49(1):60-4.
- Tortorano AM, Biraghi E, Astolfi A, et al . FIMUA Candidemia Study Group. European Confederation of Medical Mycology (ECMM) prospective survey of candidaemia: report from one Italian region. J Hosp Infect. 2002 Aug;51(4):297-304
- Tortorano AM, Caspani L, Rigoni AL, et al. Candidosis in the intensive care unit: a 20-year survey. J Hosp Infect. 2004 May;57(1):8-13.
- Tumbarello M, Posteraro B, Trecarichi EM, et al. Biofilm production by *Candida* species and inadequate antifungal therapy as predictors of mortality for patients with candidemia. J Clin Microbiol. 2007 Jun; 45(6):1843-50.
- Van Hal SJ, Stark D, Harkness J, et al. *Candida dubliniensis* meningitis as delayed sequela of treated *C. dubliniensis* fungemia. Emerg Infect Dis. 2008 Feb;14(2): 327-9.
- Viudes A, Pemán J, Cantón E, et al. Candidemia at a tertiary-care hospital: epidemiology, treatment, clinical outcome and risk factors for death. Eur J Clin Microbiol. 2002 Nov; 21(11):767-74
- Zaoutis TE, Argon J, Chu J, et al. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. Clin Infect Dis. 2005 Nov 1;41(9):1232-9.
- Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Growth and geographic variation in hospitalizations with resistant infections, United States, 2000-2005. Emerg Infect Dis. 2008 Nov;14 (11):1756-8.
- Wey SB, Mori M, Pfaller MA, et al. Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. Arch Intern Med. 1988 Dec;148(12): 2642-5.
- Wingard JR. Importance of *Candida* species other than *Candida albicans* as pathogens in oncology patients. Clin Infect Dis. 1995 Jan 20(1):115-25.

Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004 Aug 1;39(3):309-17.

Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Sader HS. et al. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and in vitro susceptibility to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *J. Clin. Microbiol*. 2001 39:3254–3259.

Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, et al. Bloodstream infections due to *Candida* species: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program in North America and Latin America, 1997–1998. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2000 44:747–51.

Abstract

Among the invasive infections caused by the genus *Candida*, it is worthwhile to emphasize the clinical relevance of bloodstream infections (BSIs), namely hematogenous candidiasis or candidemia. The hematogenous candidiasis is a severe infection which has a high prevalence in medical centers worldwide. The aim of this study is to analyze the evolution of incidence rates of candidemia during the period of 11 years and to evaluate the possible changes in the epidemiological profile of patients with candidemia admitted at the São Paulo Hospital along the 2 periods: 1994-1999 versus 2000-2004. This is a retrospective study developed from a transversal cohort, with data collected prospectively for determination of epidemiological and microbiological features from episodes of candidemia in patients admitted at the São Paulo Hospital during the period of June 1994 to December 2004. The clinical and epidemiological information was obtained by reviewing medical records and were recorded in standard case report form. Candidemia was defined as at least one positive blood culture for *Candida* sp. after proper antisepsis, being only the first episode of candidemia considered for characterization of clinical cases. The characterization of microbial strains was performed in a single laboratory (LEMI – UNIFESP) by conventional methods. Antifungal susceptibility tests were performed using the broth micro dilution assay according to the methodology by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). All data were stored in database and statistical analysis was performed by SPSS version 15.0 and EPI-INFO version 6.0. We analyzed a total of 388 episodes of BSIs caused by *Candida* spp, and the prevalence of infection was mainly observed in young adults population (> 14 years-old), which accounted for 61.1% (237/388) from all cases, and 60.3% (234) were male. *Candida non-albicans* species corresponded to 57.6% (223/388) of the casuistic, being *C. tropicalis* and isolates of the *C. parapsilosis* complex the most prevalent species observed along the period studied. In the second study period candidemia was more frequently observed in the elderly population, heart disease, lung disease, liver disease and kidney failure. On the other hand, there was a higher prevalence of neurologic disease and non-fungal infectious syndrome in the second study period. At this time, the major occurrence of degenerative diseases in the individuals indicates more prevalence of these diseases in the elderly. We observed a substantial number of patients about 30% which did not have opportunity to treat with antifungal drugs. The overall mortality documented was 55.4%, with no changes along the period studied. We could demonstrate during the 11 years that there were no significant changes in the incidence of candidemia at the São

São Paulo Hospital, neither in the pattern of *Candida* species distribution. In the contrast, we observed a clear tendency of high prevalence of candidemia in young adults and in the elderly populations along the second period, with more records of this infectious disease in individuals with more comorbidities.

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](#)