

MAÍNA DE OLIVEIRA NUNES

**EPIDEMIOLOGIA DE CANDIDEMIAS E PERFIL DE
SUSCEPTIBILIDADE DAS LEVEDURAS DO GÊNERO *CANDIDA* EM
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE MATO GROSSO DO SUL**

CAMPO GRANDE
2009

MAÍNA DE OLIVEIRA NUNES

**EPIDEMIOLOGIA DE CANDIDEMIAS E PERFIL DE
SUSCEPTIBILIDADE DAS LEVEDURAS DO GÊNERO *CANDIDA* EM
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE MATO GROSSO DO SUL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof.^a Dr.^a Marilene Rodrigues Chang

CAMPO GRANDE
2009

Dedico este trabalho

A Deus que esteve ao meu lado nas minhas vitórias e derrotas. Obrigada por tudo que vi, ouvi e aprendi. Obrigada pela graça de viver.

Aos meus pais, pessoas exemplares, que sempre incentivaram o meu desenvolvimento pessoal e profissional e acreditaram em todos os momentos na minha capacidade, mesmo quando eu lhes dizia o contrário.

Às minhas queridas irmãs pela motivação, companheirismo e carinho.

À minha querida orientadora Profa Dra Marilene Rodrigues Chang por ter aberto as portas de seu laboratório e da sua casa durante todos estes anos e pela confiança depositada. Seus ensinamentos foram essenciais para meu êxito profissional e despertaram em mim a vontade de ser uma pesquisadora.

AGRADECIMENTOS

- *Agradecimento especial a Profa. Marilene Rodrigues Chang pela dedicação e empenho dispensados para a realização deste trabalho. Um simples agradecimento não é suficiente para retribuir a sua nobre e gentil forma de ensinar.*
- *Aos meus amigos e companheiros de trabalho Floriano Campoçano e Elizabeth Sanches pelo apoio técnico e compreensão nos momentos em que estive ausente.*
- *À Profa. Dra. Márcia Melhem e à Dra. Maria Walderez Szeszs pela prestatividade em realizar cursos de capacitação e sempre estarem disponíveis para retirar nossas dúvidas. .*
- *À Dra Anamaria Paniago pelo esclarecimento de dúvidas de aspecto clínico e apoio financeiro.*
- *Às alunas de iniciação científica Déborah e Suélen e mestrandas Chrystiane e Mariê pelo auxílio durante a realização do antifungigrama e leituras de prontuários.*
- *A toda família Chang pelo carinho e amizade com que sempre me receberam. Agradecimento especial ao Adolfo Cezar R. Chang “Changuinho” pela contribuição com seus conhecimentos em informática.*

*Quando amamos e acreditamos do fundo de nossa alma,
em algo, nos sentimos mais fortes que o mundo, e somos tomados de uma
serenidade que vem da certeza de que nada poderá vencer a nossa fé.
Esta força estranha faz com que sempre tomemos a decisão certa, na hora exata e,
quando atingimos nossos objetivos ficamos surpresos com nossa própria
capacidade"*

Paulo Coelho

RESUMO

Estudos revelam que as fungemias ocasionadas por leveduras do gênero *Candida* tem se tornado freqüentes na prática médica devido à sua habilidade de colonização, oportunismo e desafios terapêuticos atribuídos ao difícil diagnóstico e tratamento. Estas infecções estão associadas a fatores de risco, como o uso prolongado de antibióticos, a utilização de procedimentos invasivos e técnicas cirúrgicas, principalmente em pacientes imunocomprometidos ou com doença de base severa. O objetivo deste trabalho foi estudar as leveduras do gênero *Candida* isoladas a partir de hemoculturas de pacientes internados no Hospital Universitário de Mato Grosso do Sul entre 1998 e 2007, bem como estudar os aspectos clínicos-epidemiológicos das candidemias e o perfil de susceptibilidade antifúngica. A detecção das leveduras presentes nas amostras coletadas foi realizada pelo sistema Bactec® e a identificação das espécies por meio de metodologia convencional: pesquisa do tubo germinativo, auxanograma e microcultivo. A susceptibilidade antifúngica foi determinada pela técnica de microdiluição em caldo (M27-A2, CLSI). No período de estudo, foram registrados 114 casos de infecção na corrente sanguínea por *Candida* spp. A mediana das idades entre os pacientes adultos foi de 53 anos e entre os pediátricos de 36 dias. As principais condições de risco foram: o uso prévio de antibióticos (100%), presença de cateter venoso central (82,5%), internação em UTI/CTI (65,8%), uso de bloqueadores H₂ (64%), nutrição parenteral (57,2%), colonização prévia (56,1%), ventilação mecânica (52,6%) e cirurgia abdominal (29,8%). Segundo a evolução clínica dos pacientes, 59,6% foram a óbito. *Candida albicans* foi a espécie mais frequentemente isolada (47,4%), seguido de *Candida parapsilosis* (32,5%), *Candida tropicalis* (14,0%), *Candida glabrata* (5,3%) e *Candida krusei* (0,9%). Houve associação significativa entre o acometimento por *C. glabrata* e realização prévia de cirurgia abdominal, e entre o isolamento de *C. tropicalis* e a presença de neutropenia e leucemia. Foi realizado teste de susceptibilidade frente ao fluconazol, itraconazol e anfotericina B em 103 isolados de *Candida* de diferentes pacientes. Entre todas as espécies a baixa sensibilidade aos antifúngicos foi rara. Somente uma cepa de *C. glabrata* foi resistente ao itraconazol (CIM:1 µg/mL), outras 11 foram sensíveis dose dependente (9 ao itraconazol e 2 ao fluconazol). Não foi evidenciada a resistência cruzada entre os azóis. Todas as cepas foram sensíveis à anfotericina B.

Palavras-chave: Candidemia; *Candida* spp; epidemiologia; susceptibilidade antifúngica.

ABSTRACT

Studies reveal that fungemias caused by yeasts of the genus *Candida* has become frequent in medical practice due to its ability to colonize, opportunism and therapeutic challenges assigned to difficult diagnosis and treatment. These infections are associated to risk factors such as the usage of antibiotics for a long time, invasive procedures and surgical techniques, mainly in immunocompromised patients or with severe basis disease. The aim of this study is to estimate the prevalence of *Candida* spp isolated from blood cultures of patients at the Mato Grosso do Sul University Hospital between 1998 and 2007, as well as to study clinical and epidemiological aspects of candidemia and antifungal susceptibility profile. Detection of yeasts present in the samples was performed by the Bactec® system and the identification of the species by means conventional methods: research of germ tube, auxanograma and microculture. The antifungal susceptibility was determined in broth microdilution technique (M27-A2). In that period 114 cases of *Candida* spp blood infection were registered, and 61 occurred in male sex. The median age among adult patients was 53 years and among children 36 days. Main risk conditions were: previous use of antibiotics (100%), presence of central venous catheter (82,5%), interning in UTI/CTI (65,8%), use of H2 blockers (64%), parenteral nutrition (57,2%), prior colonization (56,1%), mechanical ventilation (52,6%) and abdominal surgery (29,8%). According to the clinical evolution, 59,6% of the patients died. *Candida albicans* was the most frequent specie found (47,4%), followed by *Candida parapsilosis* (32,5%), *Candida tropicalis* (14,0%), *Candida glabrata* (5,3%) and *Candida krusei* (0,9%). There was a significant association between *C. glabrata* and the realization of abdominal surgery, and between *C. tropicalis* and the presence of neutropenia and leukemia. Tests of susceptibility to fluconazol, itraconazol and anfotericina B in 103 *Candida* isolated were done. Among all species the reduction of sensibility to antifungics were rare. Only one strain of *C. glabrata* was resistant to itraconazol, other 11 were sensitive to dependent dose (9 to itraconazol and 2 to fluconazol). There was no cross-resistance between azoles. All yeasts were susceptible to amphotericin B.

Key-words: candidemia, *Candida* spp; epidemiology, antifungal susceptibility.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Diluições do fluconazol para o preparo das placas de microdiluição em caldo segundo documento M27-A2, CLSI, 2002.....	48
Tabela 2 -	Diluições para o preparo das microplacas contendo anfotericina B e itraconazol segundo o documento M27-A2, CLSI 2002.....	49
Tabela 3 -	Relação entre a frequência de casos e número de óbitos segundo a faixa etária de pacientes com candidemia internados no HU-UFMS entre 1998-2007.....	62
Tabela 4 -	Dados demográficos, clínicos e condições de risco relacionadas a episódios de candidemia ocorridos em pacientes internados no HU-UFMS, 1998-2007.....	63
Tabela 5 -	Frequência de espécies de <i>Candida</i> isoladas da corrente sanguínea segundo a faixa etária de pacientes internados no HU-UFMS, 1998-2007.....	64
Tabela 6 -	Perfil de susceptibilidade <i>in vitro</i> frente aos antifúngicos de <i>Candida</i> spp isoladas de pacientes internados no HU-UFMS de janeiro de 1998 a dezembro de 2007.....	65
Tabela 7 -	Perfil de susceptibilidade <i>in vitro</i> das leveduras com menor sensibilidade isoladas como agentes de candidemia, HU-UFMS 1998 - 2007.....	66
Tabela 8 -	Padrões gerais de susceptibilidade das espécies de <i>Candida</i>	83

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Fluxograma do preparo das diluições do fluconazol segundo documento M27-A2, CLSI, 2002.....	50
Figura 2 -	Desenho esquemático da distribuição dos antifúngicos nas microplacas.....	51
Figura 3 -	Fluxograma do preparo das diluições da anfotericina B segundo o documento M27-A2, CLSI 2002.....	52
Figura 4 -	Fluxograma do preparo das diluições da itraconazol segundo o documento M27-A2, CLSI 2002.....	53
Figura 5 -	Desenho esquemático do preparo do inóculo para o teste de microdiluição em caldo destinado a determinação da susceptibilidade de leveduras, segundo documento M27-A2, CLSI, 2002.....	54
Figura 6 -	Desenho esquemático da leitura da Concentração Mínima Inibitória (CIM) para anfotericina B e azóis (fluconazol e itraconazol) pelo método de microdiluição em caldo.....	55
Figura 7 -	Distribuição dos casos (n:144) de candidemia segundo os agentes etiológicos e faixa etária de pacientes internados HU-UFMS, 1998-2007.....	67
Figura 8 -	Frequência anual de <i>Candida albicans</i> e <i>Candida</i> não <i>albicans</i> isoladas da corrente sanguínea de pacientes internados no HU-UFMS entre 1998-2007.....	67

Figura 9 - Evolução clínica de pacientes adultos segundo a espécie responsável pela candidemia em internados no HU-UFMS, 1998-2007.....	68
Figura 10 - Evolução clínica de pacientes pediátricos (≤ 12 anos) segundo a espécie responsável pela candidemia em internados no HU-UFMS, 1998-2007.....	68

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AnB	Anfotericina B
ASD	Ágar Sabouraud Dextrose
ATCC	American Type Culture Collection
BHI	Brain Infusion Heart
CCI	Clínica Cirúrgica I
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CNA	<i>Candida</i> não-albicans
CTI	Centro de Terapia Intensiva
DMSO	Dimetilsulfóxido
Fz	Fluconazol
HU-UFMS	Hospital Universitário da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
ICS	Infecção da corrente sanguínea
IRA	Insuficiência renal aguda
IRC	Insuficiência renal crônica
Iz	Itraconazol
LACEN – MS	Laboratório Central de Mato Grosso do Sul
MOPS	Ácido 3-[N-morfolino] propanosulfônico
NCCLS	National Committee for Clinical Laboratory Standards
NNIS	National Nosocomial Infections Surveillance
NHU	Núcleo do Hospital Universitário
R	Resistente
RPMI	Roswell Park Memorial Institute
S	Sensível
SDD	Sensibilidade dependente da dose
SUS	Sistema Único de Saúde
TGI	Trato gastrointestinal
UFC	Unidade formadora de colônia
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE SÍMBOLOS

“V”	Recipiente com formato interno semelhante a letra V
®	Marca registrada
°C	Graus Celsius
µg/mg	Micrograma por miligrama
µg/mL	Micrograma por mililitro
µL	Microlitros
mL	Mililitro

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
1.1 Histórico.....	15
1.2 Características gerais das espécies de <i>Candida</i>.....	16
1.3 Fontes de infecção.....	17
1.4 Condições de risco para candidemia.....	18
1.5 Incidência das candidemias.....	21
1.5.1 Panorama das candidemias na América Latina.....	24
1.6 Impacto das candidemias.....	26
1.7 Principais espécies de <i>Candida</i> associadas à infecções da corrente sanguínea.....	28
1.8 Tratamento e susceptibilidade antifúngica.....	31
2 OBJETIVOS	35
2.1 Objetivo geral.....	35
2.2 Objetivos específicos.....	35
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	36
3.1 Tipo de estudo.....	36
3.2 Sujeito da pesquisa.....	36
3.3 Local e período do estudo.....	36
3.4 Amostragem.....	37
3.5 Variáveis analisadas.....	37
3.5.1 Dados demográficos.....	37
3.5.2 Dados clínico-epidemiológicos.....	37
3.6 Obtenção e identificação das leveduras.....	38
3.7 Teste de susceptibilidade <i>in vitro</i> a drogas antifúngicas.....	39
3.7.1 Drogas antifúngicas.....	40
3.7.2 Preparo das soluções de estoque (soluções mãe) dos antifúngicos.....	40
3.7.3 Meio de Cultura.....	41

3.7.4 Preparo das placas com fluconazol (Fz).....	41
3.7.5 Preparo das placas com itraconazol (Iz) e anfotericina B (AnB).....	42
3.7.6 Preparo do inóculo.....	43
3.7.7 Execução do antifungigrama.....	44
3.7.8 Incubação.....	44
3.7.9 Leitura dos resultados e interpretação dos resultados.....	45
3.8 Processamento e análise dos resultados.....	45
3.9 Considerações éticas.....	46
3.10 Conceitos e definições.....	46
4 RESULTADOS.....	56
5 DISCUSSÃO.....	69
6 CONCLUSÕES.....	87
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	88
APÊNDICE.....	110
ANEXOS.....	113

1 INTRODUÇÃO

A dimensão do problema das infecções hospitalares vem sendo esclarecida com a realização de levantamentos que estudam a frequência, fatores de risco e grau de susceptibilidade *in vitro* dos patógenos a elas relacionados, com a finalidade de monitorar as mudanças epidemiológicas durante os anos (SANDVEN, 2000; COLOMBO; GUIMARAES, 2003; ANTUNES *et al.*, 2004).

Neste contexto, as infecções fúngicas invasivas ganham importância devido ao aumento na sua frequência mundial durante as últimas décadas e por serem responsáveis por alto índice da morbidade e letalidade (WISPLINGHOFF *et al.*, 2004; PAPPAS *et al.*, 2009).

De acordo com Cánton *et al.* (2001) e Morrel *et al.* (2005), candidemia, que corresponde à presença de *Candida* spp na corrente sanguínea, é uma infecção de difícil diagnóstico devido à falta de especificidade das manifestações clínicas da doença, baixa sensibilidade do hemocultivo e indisponibilidade de métodos sorológicos e/ou moleculares que auxiliariam na rápida detecção e identificação do agente etiológico na rotina laboratorial. Desta forma, se faz importante identificar os grupos de pacientes susceptíveis e os fatores de risco para candidemia.

Após a introdução dos antifúngicos azólicos, principalmente fluconazol, para o tratamento das infecções fúngicas foi observado um aumento na proporção das espécies de *Candida* não-*albicans* como agentes infecciosos e de cepas com perfil de sensibilidade reduzido (PFALLER *et al.*, 1999; BARAN *et al.*, 2001; FRIDKIN, 2005; MAGILL; SHIELDS *et al.*, 2006; SENDID *et al.*, 2006; SOBEL, 2006).

Existem variações geográficas significativas entre a frequência e tipo de espécies envolvidas nas candidemias (PFALLER *et al.*, 1999). As diferenças na epidemiologia pelo mundo não seguem limites territoriais e estão mais relacionadas com a predisposição do hospedeiro e a características populacionais distintas. *Candida albicans* é a espécie mais frequentemente isolada, contudo entre as espécies de *Candida* não-*albicans* há o predomínio de *C. glabrata* na América do Norte e de *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* na América do Sul e Europa (SANDVEN, 2000; PFALLER *et al.*, 2001).

Nos Estados Unidos da América (EUA) e Europa a epidemiologia das infecções da corrente sanguínea por *Candida* spp já está vastamente documentada,

por outro lado, são escassos os estudos na América do Sul. Com a finalidade de realizar uma ampla vigilância epidemiológica das infecções fúngicas invasivas na América do Sul a Organização Panamericana de Saúde conjuntamente com a Organização Mundial da Saúde (OPS/OMS) criaram recentemente a Rede regional de vigilância das infecções fúngicas invasivas e susceptibilidade aos antifúngicos.

Considerando a necessidade de implementar ações que venham contribuir para melhoria na qualidade da saúde do paciente hospitalizado espera-se que o conhecimento regional da epidemiologia das candidemias, assim como a determinação do perfil de sensibilidade dos isolados de *Candida*, propostos neste estudo, possam subsidiar um melhor entendimento dos aspectos relevantes dessa infecção e conseqüentemente contribuir para que haja melhor prognóstico da doença.

1.1 Histórico

Hipócrates (460 a 337 a.C.) e Galeno (200 a 130 a.C.) descreveram pela primeira vez a presença de lesões orais esbranquiçadas compatíveis com candidíase bucal. Langenbeck em 1839 e Berg em 1846 foram os primeiros a relacionar o fungo conhecido atualmente como *Candida* com lesões orais superficiais denominadas “sapinhos”. David Gruby em 1842 definiu esta micose oral e deu início a classificação taxonômica da levedura. Ao longo dos tempos esta levedura recebeu mais de 100 designações. Em 1853, Charles Robin determinou a primeira denominação do microrganismo como *Oidium albicans* que posteriormente em 1890 foi reclassificado por Zopf e passou a ser reconhecido por *Monilia albicans*. Mais tarde, Berkhout (1923) classificou a levedura no gênero *Candida* e espécie *C. albicans*. Posteriormente, Virchow (1821-1902) demonstrou sua capacidade de invasão nos tecidos. Em 1861 Zenker descreveu o primeiro caso de candidíase cerebral que provavelmente teve como foco original leveduras presentes em lesões esofágicas e orais, disseminadas por via hematogênica. Em 1940 foi descrito o primeiro caso de isolamento da levedura em corrente sanguínea (HURLEY, 1964; HURLEY; WINNER, 1964; SIDRIM, 1999).

1.2 Características gerais das espécies de *Candida*

As leveduras do gênero *Candida* fazem parte do reino Fungi; Divisão *Deuteromycotina*; Classe *Deuteromycetes*; Ordem *Cryptococcales*; Gênero *Candida*. É neste grupo dos deuteromicetos que estão incluídos a maioria dos fungos patogênicos ao homem. Microscopicamente, essas leveduras se apresentam na forma unicelular chamadas de blastoconídeos e por vezes na forma de pseudo-hifas (resultante do alongamento, união e ramificação dos blastoconídeos) ao invadir tecidos. Macroscopicamente, as colônias são cremosas, branco-amareladas e de aspecto liso ou rugoso. São usualmente encontradas em reservatórios humanos e animais, solo, plantas, alimentos e ambiente hospitalar (SIDRIM, 1999; GIANNINI; MELHEM, 2000; LACAZ *et al.*, 2002).

As espécies de *Candida* podem fazer parte da microbiota da pele e mucosas do ser humano a partir de seu nascimento, através do contato materno e com o ambiente hospitalar (HELJIC *et al.*, 2005). Na segunda e terceira semana de vida tais leveduras podem colonizar todo o trato gastrointestinal (TGI) da criança. Nos adultos, podem estar presentes no TGI em cerca de 20 a 80% da população sadia e na mucosa vaginal de 20 a 30% das mulheres (HURLEY, 1964; GIANNINI; MELHEM, 2000; COLOMBO; GUIMARAES, 2003; EGGIMANN *et al.*, 2003b; HUANG; WANG, 2003; MANZONI; FARINA; MONETTI *et al.*, 2007).

Do comensalismo (colonização) podem passar a causar infecções superficiais em pessoas saudáveis e, sistêmicas graves, em pacientes críticos, na dependência de alterações nos mecanismos de defesa, quebra das barreiras anatômicas e mudanças na microbiota autóctone do hospedeiro. O estabelecimento da micose está mais associado ao grau de debilidade do paciente do que com a virulência das leveduras (adesão a epitélios e secreção de enzimas). No ambiente hospitalar esses microrganismos são considerados oportunistas e responsáveis por cerca de 80 a 90% das doenças fúngicas (COLOMBO; GUIMARAES, 2003; HOBSON, 2003).

É interessante destacar que apesar de serem conhecidas mais de 160 espécies de *Candida*, cerca de 20 são reconhecidas como patógenos humanos. As principais espécies de interesse médico são: *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida guilliermondii* e *Candida lusitanae*. Nos últimos anos tem se observado um aumento

na frequência de infecções da corrente sanguínea (ICS) por cepas de *Candida* não-*albicans* (CNA) conjuntamente com o surgimento de espécies menos frequentes como: *Candida dubliniensis*, *Candida kefyr*, *Candida rugosa*, *Candida famata*, *Candida utilis*, *Candida lipolytica*, *Candida norvegensis*, *Candida inconspícua*, entre outras (GIANNINI; MELHEM, 2000; PAPPAS *et al.*, 2003; PASSOS *et al.*, 2007). A identificação das espécies de *Candida* se faz necessária do ponto de vista epidemiológico e terapêutico, pois, permite o monitoramento das infecções hospitalares, a identificação de surtos e auxilia o médico na escolha do melhor tratamento antifúngico a ser instituído, baseado no conhecimento do perfil de sensibilidade específico para cada espécie (COLOMBO; GUIMARAES, 2003; HORN *et al.*, 2009).

1.3 Fontes de infecção

A identificação da fonte de infecção/transmissão da candidemia tem sua importância na medida em que ações preventivas e de controle de infecção possam ser instituídas (LUPETTI *et al.*, 2002; SILVA; ZEPEDA *et al.*, 2003). Evidências mostram que na maioria dos casos, as leveduras isoladas da corrente sanguínea são pertencentes à microbiota do próprio paciente. Desta forma, a colonização prévia tanto da pele e mucosas torna-se potencial fonte para o desenvolvimento de candidemia (NUCCI; ANAISSIE, 2001).

Numerosos relatos têm sugerido o TGI como a principal fonte de aquisição da *Candida* por via endógena. Por outro lado há de se considerar fatores que favorecem a colonização da pele, como fontes por via exógena. Outras hipóteses da origem da infecção incluem o trato genitourinário e a administração de soluções endovenosas contaminadas durante o período de internação (COLE *et al.*, 1996; COLOMBO *et al.*, 1996; VERDUYN LUNEL *et al.*, 1999; MELLADO *et al.*, 2000; NUCCI; ANAISSIE, 2001; BINELLI *et al.*, 2006).

Em um amplo estudo de revisão realizado por Nucci e Anaissie (2001) sobre as prováveis fontes de candidemia, os autores dão embasamento para a hipótese de translocação das leveduras do TGI para corrente sanguínea. A perda da integridade da mucosa do TGI devido à cirurgia, quimioterapia ou outras doenças criam uma

porta de entrada por onde o fungo pode chegar a corrente sanguínea. É importante ressaltar que em vários estudos avaliados pelos autores a utilização de biologia molecular serviu para confirmação da similaridade genética entre cepas isoladas do TGI e posteriormente encontradas no sangue.

Pela pele, as leveduras podem alcançar a corrente sanguínea como consequência da quebra da integridade deste tecido, ou seja, por invasão de uma lesão (queimadura, incisão cirúrgica, escara, entre outras) ou ainda via cateteres, sondas, drenos e próteses. Estudos realizados principalmente com neonatos relatam o isolamento de cepas de *Candida* da mesma espécie em cateter e pele destes pacientes, contudo, são poucos os estudos que comprovam a similaridade genética entre as leveduras (NUCCI; ANAISSIE, 2001). Alguns autores apontam a *C. parapsilosis* como o principal agente de candidemia relacionado às infecções com foco originado na pele (COLOMBO *et al.*, 1999; NUCCI; ANAISSIE, 2001; SAIMAN *et al.*, 2001; FEJA *et al.*, 2005; BRITO *et al.*, 2006).

A transmissão horizontal de leveduras entre pacientes que posteriormente evoluem com candidemia, também tem sido descrita. Sob este aspecto alguns estudos têm relacionado à colonização das mãos dos servidores de saúde e de superfícies inanimadas com a ocorrência de candidemias por cepas geneticamente idênticas em diferentes pacientes (SANCHEZ *et al.*, 1993; AHMAD *et al.*, 2003; POSTERARO *et al.*, 2004).

Atualmente não há consenso sobre a determinação do trato urinário como fonte de infecção para candidemia. Existe a associação entre a colonização deste sítio e candidemia, contudo, a maioria dos isolados da urina e sangue geralmente não pertencem a um mesmo clone. A presença de candidúria deve sempre ser avaliada conjuntamente com outros fatores de risco associados a candidemia (KAUFFMAN *et al.*, 2000; BINELLI *et al.*, 2006; MAGILL; SWOBODA *et al.*, 2006; TOYA *et al.*, 2007).

1.4 Condições de risco para candidemia

Muitos estudos têm buscado identificar fatores de risco que possam favorecer as ICSs por *Candida* spp, a maioria realizados com pacientes imunocompetentes e

críticos clinicamente (EGGIMANN *et al.*, 2003a). Dados da literatura revelam que essas condições são comuns a grande parte de pacientes hospitalizados, o que dificulta a detecção de uma população de risco específica para o desenvolvimento de candidemia (CANTON *et al.*, 2001).

Na década de 80 Wey *et al.* (1989) em estudo clássico, avaliaram os fatores de risco relacionados com candidemia em pacientes hospitalizados. Neste trabalho foram identificados os seguintes fatores de risco: antibioticoterapia prévia, colonização por *Candida* spp, hemodiálise e uso de cateter venoso central. Estudos mais recentes relatam que novos fatores têm sido incorporados na medida em que os avanços terapêuticos e tecnológicos na medicina têm propiciado um aumento no número de pacientes críticos susceptíveis a infecções oportunistas, internados por períodos prolongados (BECK-SAGUE; JARVIS, 1993; AQUINO *et al.*, 2005; PASQUALOTTO *et al.*, 2006; JORDA-MARCOS *et al.*, 2007).

Nos anos 90, as atenções foram voltadas para o aumento do risco de candidemia em pacientes com doenças malignas e neutropênicos (PRENTICE *et al.*, 2000). Nos últimos anos, o foco parece estar voltado principalmente para os pacientes não neutropênicos internados em unidades de terapia intensivas, especialmente aqueles que realizaram cirurgia (BLUMBERG *et al.*, 2001; OSTROSKY-ZEICHNER, 2003).

Outros estudos têm relatado a ocorrência de candidemia em grupos de pacientes severamente debilitados e/ou imunodeprimidos, como os portadores de câncer, imunodeficiências primárias ou adquiridas, sob terapia imunossupressora (quimioterapia e corticoterapia), que realizaram transplante, outros com sistema imune deficitário decorrente da fisiologia da idade (prematturos, recém-nascidos e idosos), com sangramento gastrointestinal, os expostos a vários procedimentos invasivos, grandes queimados e pacientes com doença de base agravante (CANTON *et al.*, 2001; GARBINO *et al.*, 2001; CHARLES *et al.*, 2003; COLOMBO; GUIMARAES, 2003; NUCCI; ANAISSIE, 2005; RODRIGUEZ *et al.*, 2006; XAVIER *et al.*, 2008; MAGILL *et al.*, 2009).

A colonização prévia deve ser um dos primeiros fatores de risco a ser avaliados, pois geralmente precede a candidemia (VOSS *et al.*, 1994; HUANG; WANG, 2003). Em estudo publicado por Chen *et al.* (2001) foi detectado que 63,1% das cepas de *Candida* obtidas da corrente sanguínea já haviam sido isoladas previamente como colonizantes. Entre os pacientes internados em CTI/UTI, a

colonização por estas leveduras pode estar presente em mais de 50% dos enfermos e a sua detecção em múltiplos sítios (aumento da densidade) eleva o risco do desenvolvimento de candidemia (REAGAN *et al.*, 1990; CHARLES *et al.*, 2003; CHARLES *et al.*, 2005; KAUFMAN *et al.*, 2006; MAGILL; SWOBODA *et al.*, 2006; MANZONI; FARINA; GALLETTTO *et al.*, 2007).

Outra condição importante é o uso de antibióticos de amplo espectro por um longo período, o que provoca alterações na microbiota autóctone do paciente, suprimindo a colonização por bactérias e propiciando a proliferação de leveduras (COLOMBO; GUIMARAES, 2003; HUANG; WANG, 2003).

Pacientes com neutropenia prolongada ou acentuada tem maiores risco de adquirir candidemia pois, os neutrófilos, células de defesa imune, quando estão em número reduzido no sangue deixam o indivíduo mais susceptível à infecções fúngicas. A neutropenia ocorre principalmente em pacientes que realizam quimioterapia ou outras terapias imunossupressoras (NUCCI; PULCHERI *et al.*, 1995; NUCCI; SCHECHTER *et al.*, 1995; NUCCI; COLOMBO, 2002; CHENG *et al.*, 2005).

A corticoterapia aparece como mais um fator de risco na medida em que as doses administradas causam supressão de neutrófilos e macrófagos. Dados da literatura descrevem que a imunossupressão causada por corticóides pode ocasionar persistentes quadros de fungemia (NUCCI; PULCHERI *et al.*, 1995; NUCCI; SCHECHTER *et al.*, 1995; NUCCI; COLOMBO, 2002; CHENG *et al.*, 2005). A utilização de dispositivos intravasculares como cateteres, cânulas, sondas e drenos ocasionam a quebra das barreiras anatômicas e podem contribuir para a passagem das leveduras para a corrente sanguínea. No mesmo sentido a realização de procedimentos cirúrgicos, principalmente no TGI, traqueostomia e hemodiálise favorecem o desenvolvimento de infecções hematogênicas (NUCCI; PULCHERI *et al.*, 1995; BLUMBERG *et al.*, 2001; CHENG *et al.*, 2005). A utilização de nutrição parenteral também é considerada um fator de risco, pois além de envolver um acesso vascular também pode permitir a proliferação da levedura nessas soluções endovenosas, principalmente nas glicosadas (BJORNSEN *et al.*, 1982). Estima-se que 25-80% das candidemias sejam relacionadas a cateteres venosos centrais (EGGIMANN *et al.*, 2003a).

Em se tratando de pacientes pediátricos, existem fatores de risco específicos que prolongam o tempo de internação e aumentam as chances do desenvolvimento

da candidemia nesta faixa etária: malformação congênita, prematuridade (idade gestacional menor que 32 semanas), Apgar menor que 5 (aos 5 minutos), baixo peso e sistema imune imaturo (SAIMAN *et al.*, 2000; CHANG *et al.*, 2003; BENJAMIN *et al.*, 2006; FRIDKIN *et al.*, 2006).

Em síntese, a combinação de fatores inerentes ao hospedeiro (gravidade do caso, alterações no sistema imunológico e desequilíbrio da microbiota) com outros relacionados à prática médica (procedimentos invasivos e terapias) no ambiente hospitalar são preditores de candidemia (PFALLER; DIEKEMA, 2007). Alguns autores revelam que as chances dos pacientes submetidos às condições de risco serem acometidos por esta infecção é de 1,7 a 18 vezes maior (WEY *et al.*, 1989; BLUMBERG *et al.*, 2001; WENZEL; GENNINGS, 2005).

1.5 Incidência das candidemias

A incidência da candidemia tem passado por grandes mudanças nas últimas três décadas. Da insignificância clínica, as espécies de *Candida* começaram na década de 80 a ser amplamente estudadas e sua epidemiologia no mundo vai sendo traçada.

Em estudo pioneiro sobre sepse ocorrido em hospital de Boston entre 1935 e 1972, *Candida* spp não foi detectada nos primeiros três anos (1935, 1941 e 1947). Entre 1953 e 1969 a frequência de *Candida* spp se manteve estável (3,5-3,9% das ICS), mas em 1972 a prevalência subiu para 9%(MCGOWAN *et al.*, 1975).

Na década de 70, dados do sistema NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance) nos EUA evidenciaram um aumento progressivo nas taxas de prevalência de candidemia entre as ICS, no entanto *Candida* spp ainda não era documentada entre os dez agentes mais prevalentes (ALLEN *et al.*, 1981).

Nos anos 80, ainda segundo o NNIS, houve um aumento significativo de 219% a 487% nas taxas de ICS por espécies de *Candida* dependendo do tipo de hospital avaliado (BANERJEE *et al.*, 1991). Durante esse período, foram notificadas 30.477 infecções fúngicas e a incidência evoluiu de 2,0 para 3,8 casos/1000 admissões (BECK-SAGUE; JARVIS, 1993). Entre 1980 e 1982 *Candida* spp já apareciam como a nona causa de ICS, acometendo 4,7% dos pacientes (HUGHES

et al., 1983). Em 1983, 5,6% das ICS eram causadas por espécies de *Candida* (JARVIS *et al.*, 1984). Ainda nesta década, *Candida* spp era encontrada como o sétimo agente mais prevalente nas infecções hospitalares e em 1990 já passava a ser o quinto microrganismo mais isolado nas ICS (PFALLER *et al.*, 1998a; MARTIN *et al.*, 2003).

A partir da década de 90 com a introdução dos antifúngicos azólicos a incidência das candidemias nos EUA foi reduzida e atualmente parece estável. Nos anos anteriores (1977-1985) a incidência era de 0,5-1,5 casos por 1000 admissões, no final dos anos 80 caiu para 0,28-0,96 casos/1000 admissões, em 1990 a incidência era de 0,50, entre 1992-1996 de 0,45 e entre 1995 e 2000 de 0,46 (WEY *et al.*, 1988; BANERJEE *et al.*, 1991; JARVIS, 1995; PITTET; WENZEL, 1995; MACPHAIL *et al.*, 2002; WISPLINGHOFF *et al.*, 2004).

Na Europa, estudos revelam que a incidência das candidemias geralmente são inferiores a 0,50 casos por 1000 admissões. Em estudo multicêntrico europeu (1997-1999) a incidência variou de 0,20 a 0,38 casos/1000 admissões, na França (1995) a incidência foi de 0,29, na Dinamarca (2003-2004) de 0,49, na Hungria (1996-2000) de 0,2 a 0,4, na Suíça (1990-2000) de 0,27 a 0,62, na Itália (1989-2000) de 0,38 e na Espanha (1995-1997) de 0,76 a 0,53 (2002-2003) (DOCZI *et al.*, 2002; RICHET *et al.*, 2002; MARCHETTI *et al.*, 2004; ARENDRUP *et al.*, 2005; GARBINO *et al.*, 2002; VIUDES; PEMAN; CANTON; UBEDA *et al.*, 2002; ALMIRANTE *et al.*, 2005).

Na Islândia, em duas décadas, houve um aumento de 0,15 para 0,55 casos de candidemia por 1000 admissões (ASMUNDSDOTTIR *et al.*, 2002).

No maior estudo brasileiro sobre o tema, Colombo *et al.* (2006) detectaram uma incidência de 2,49 casos de candidemia/1000 admissões, índice cerca de 2 a 15 vezes maior que nos EUA e Europa. Em outro trabalho realizado na região Nordeste do Brasil a incidência de candidemia foi de 3,9 episódios por 1000 admissões (BARBERINO *et al.*, 2006; MEDRANO *et al.*, 2006; COLOMBO *et al.*, 2007; HINRICHSEN *et al.*, 2008). A alta frequência com que as espécies de *Candida* são isoladas de hemoculturas no Brasil não é um dado limitado a esta categoria de microrganismo. Se comparado com dados americanos as ICS em geral são mais frequentes no Brasil, o que pode ser evidenciado pela incidência de outros agentes: *Staphylococcus coagulase negativa* tem incidência de 11,97 casos/1000 admissões no estudo brasileiro e 1,58 no americano, seguido de *Staphylococcus aureus* (7,31

contra 1,03), *Klebsiella* spp (2,92 contra 0,48) e *Candida* spp (2,49 contra 0,46) (JARVIS, 1995; WISPLINGHOFF *et al.*, 2003; WISPLINGHOFF *et al.*, 2004; COLOMBO *et al.*, 2006). Estas diferenças podem ser atribuídas a uma combinação de fatores, tais como as diferenças nos recursos disponíveis para cuidados médicos e para treinamentos, dificuldade de implementação de programas de controle da infecção hospitalar, número limitado de servidores de saúde para o atendimento de pacientes críticos e prática menos agressiva de terapia empírica e profilática em pacientes de alto risco. Tais fatores também explicam as altas incidências de outros microrganismos envolvidos na ICS no Brasil (COLOMBO *et al.*, 2006).

Muitos estudos epidemiológicos têm demonstrado que atualmente *Candida* spp são patógenos líderes como causa de fungemias (presença de fungo na corrente sanguínea) em pacientes hospitalizados e aparecem como quarto microrganismo mais isolado em hemoculturas, sendo superado por *Staphylococcus* coagulase negativa, seguido de *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus* spp. Atualmente respondem por 8 a 12% do total das infecções da corrente sanguínea. (PFALLER *et al.*, 1998b; EDMOND *et al.*, 1999; GUDLAUGSSON *et al.*, 2003; KEDZIERSKA *et al.*, 2003; WISPLINGHOFF *et al.*, 2004; WENZEL; GENNINGS, 2005). *Candida* spp pode ocupar o terceiro lugar entre os agentes de ICS especificamente entre crianças (GIUSIANO *et al.*, 2006). No Brasil, Sales Junior *et al.* (2006) analisando a frequência dos agentes causadores de ICS em pacientes internados em CTI verificaram que as candidemias responderam por 5,2% do total das ocorrências, sendo o quinto agente mais freqüente (SALES JUNIOR *et al.*, 2006).

Em relação a frequência das espécies, no período entre 1989 e 1999, Trick *et al.* (2002) analisando dados do sistema NNIS verificaram que houve um decréscimo das ICS ocasionadas por *C. albicans* e por outro lado foi observado um aumento de candidemia devido a espécies de CNA, especialmente *C. glabrata* (TRICK *et al.*, 2002).

Embora *Candida albicans* continue sendo a espécie mais envolvida nos episódios de candidemia (cerca de 50% a 70% das ocorrências), estudos indicam um aumento na incidência de ICS causadas por outras espécies de *Candida* (BECK-SAGUE; JARVIS, 1993; JARVIS, 1995; PFALLER *et al.*, 1999; SANDVEN *et al.*, 2006). Comparado com estimativas da década de 80, uma grande proporção das ICS são atualmente causadas por *C. glabrata* nos Estados Unidos e *C. parapsilosis*

e *C. tropicalis* na Europa, Canadá e América Latina. Esta mudança na epidemiologia das candidemias tem gerado preocupação com a emergência de cepas resistentes aos antifúngicos azólicos e isto é clinicamente relevante (PFALLER *et al.*, 1998a; PFALLER *et al.*, 1999; PFALLER *et al.*, 2001).

A partir de década de 90 mais da metade das candidemias passaram a ser causadas por espécies de CNA. Estudos longitudinais demonstram um aumento na incidência de candidemia causadas por CNA de 10-40% entre 1970 e 1990 para 35-65% entre 1991 e 1998 (VOSS *et al.*, 1997; VISCOLI *et al.*, 1999; KRCMERY; BARNES, 2002).

Krcmery *et al.* (2002) verificaram que existem variações na freqüência de isolamento de CNA segundo a população estudada, especificamente entre os pacientes com câncer a proporção de CNAs pode variar de 30 a 71%, entre ao pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI) e entre aqueles que realizaram cirurgia a variação foi de 35-55%, entre crianças de 1-35% e entre pacientes infectados com HIV de 0 a 35%.

Atualmente as espécies de CNA mais comuns nas ICSs são: *C. parapsilosis* (4-40%), *C. tropicalis* (4-30%), *C. krusei* (0-40%) e *Candida glabrata* (4-40%) (KRCMERY; BARNES, 2002; PFALLER; DIEKEMA, 2007).

C. glabrata é indiscutivelmente um emergente agente de candidemia nos Estados Unidos da América (EUA), sendo o segundo agente mais isolado de infecções da corrente sanguínea (ICS) por *Candida* spp, respondendo por até 20-24% destas infecções. Em contraste, a prevalência desta espécie não parece estar aumentando em países europeus (8,8 a 10,5%), latino-americanos (4,7 a 7,4%) e asiáticos (7,2-12,1%). Esta variação geográfica na freqüência de *C. glabrata* pelo mundo pode ser atribuída a exposição a antifúngicos azólicos, idade e doenças de base (TRICK *et al.*, 2002; PFALLER; DIEKEMA, 2007).

1.5.1 Panorama das candidemias na América Latina

Godoy *et al.* (2003) publicaram um estudo envolvendo 5 instituições de 4 países da América Latina (Venezuela, Peru, Argentina e Brasil) durante um período de 12 meses. Nesta ocasião foram isoladas de hemoculturas 103 cepas de 6

diferentes espécies de *Candida*: *C. albicans* foi detectada em 42,0% dos casos, *C. tropicalis* em 24,2%, *C. parapsilosis* 21,2%, *C. glabrata* 7,7%, *C. guilliermondii* 2,9% e *C. lusitaniae* 1,9%. As espécies de *Candida* não-*albicans* corresponderam por 58% das ocorrências.

Estudo multicêntrico realizado na Argentina, envolvendo 35 instituições caracterizou os agentes de fungemia naquele país. *Candida albicans* foi o agente mais prevalente com 40,8% dos casos, seguido de *C. parapsilosis* 28,7% e *C. tropicalis* com 15,4%. *C. glabrata* e *C. krusei* foram responsáveis respectivamente por somente 2,6% e 1,1% do total das fungemias (RODERO *et al.*, 2005).

Em nosso país, estudos têm classificado *Candida* spp como o quinto agente mais prevalente nas ICS, correspondendo de 4,3 a 5% de todos os casos (COLOMBO; GUIMARAES, 2003; SALES JUNIOR, 2006).

No Brasil, *C. albicans* é responsável por 20-50% das candidemias, seguido por *C. parapsilosis* (17-35%), *C. tropicalis* (12-27%), *C. glabrata* (2-8%) e *C. krusei* (1-2%) (ANTUNES *et al.*, 2004).

Com o passar dos anos a frequência das espécies de *Candida* associadas à ICS parece não ter mudado significativamente no Brasil, *C. albicans* continua sendo a espécie mais isolada na maioria das regiões, seguido de *C. parapsilosis* e/ou *C. tropicalis*. Contudo é importante ressaltar o aparecimento de novas espécies como agentes de candidemia bem como o aumento da frequência de espécies não-*albicans*.

No Brasil, Colombo *et al.* (1999) conduziram estudo com 145 casos de candidemia ocorridos em 6 hospitais universitários de São Paulo e Rio de Janeiro. Neste, as espécies de *Candida* não-*albicans* predominaram com 63% de todos os episódios e as espécies mais frequentes foram *C. albicans* (37%), *C. parapsilosis* (25%), *C. tropicalis* (24%), *C. rugosa* (5%) e *C. glabrata* (4%). Em quatro destes hospitais a predominância de *Candida* não-*albicans* foi de 70%, houve também significativa diferença entre a frequência de *C. parapsilosis* entre as instituições (COLOMBO *et al.*, 1999).

Em outro levantamento nacional realizado por Colombo *et al.* (2006) em 11 hospitais brasileiros das regiões Sul, Sudeste e Central, *C. albicans* continuou sendo o agente mais frequente representando 40,9% dos casos, seguido de *C. tropicalis* (20,9%) e *C. parapsilosis* (20,5%), *Candida pelliculosa* (6,2%), *C. glabrata* (4,9%), *C. guilliermondii* (2,4%), *Pichia ohmeri* (1,3%) e *C. krusei* (1,1%).

No Sul do país se observa um panorama semelhante ao revelado por Colombo em 1999: *C. albicans* concentra de 45 a 59% dos casos de ICS, *C. parapsilosis* de 9% a 26%, *C. tropicalis* de 13,3 a 15%, *C. glabrata* de 3 a 9% e *C. krusei* de 2 a 5% (ANTUNES *et al.*, 2004; AQUINO *et al.*, 2005; FRANCA *et al.*, 2008).

Em São Paulo, estudo publicado em 2000 foram avaliados 82 pacientes com candidemia, *C. albicans* foi responsável por 50% dos casos, seguido de *C. parapsilosis* (17,4%), *C. tropicalis* (11,6%), *C. guilliermondii* (9,3%), *C. glabrata* (2,3%) e *C. krusei* (1,2%) (COSTA *et al.*, 2000). Dados mais recentes sobre 282 casos de candidemia revelaram a detecção de 8 espécies de *Candida*, as cepas de *Candida* não-*albicans* contabilizaram 62% dos isolados, com destaque para *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* (COLOMBO *et al.*, 2007).

Avaliando especificamente pacientes pediátricos, Matsumoto em 2001 detectou que nesta população atendida em hospital público de São Paulo *C. parapsilosis* superou em quase duas vezes a frequência de *C. albicans* isoladas de hemocultura, confirmando a importância mundial desta espécie entre crianças, principalmente recém-nascidos.

Em relação à frequência dos agentes de candidemia na região Centro-Oeste, tem-se que *C. albicans* é responsável por 46 a 48% dos casos, seguido de *C. parapsilosis* com 24% a 34%, *C. tropicalis* 6 a 14%, *C. glabrata* 0 a 5% e *C. guilliermondii* de 0 a 12,1%. (PASSOS *et al.*, 2007; CHANG *et al.*, 2008). Em estudo com crianças internadas no HU-UFMS, Chang *et al.* (2003) demonstraram que *Candida* spp era o quinto patógeno mais freqüente nas infecções hospitalares.

No Nordeste, a epidemiologia das candidemias do restante do país, sendo *C. parapsilosis* o principal agente isolado, seguido de *C. albicans* e *C. tropicalis* (BARBERINO *et al.*, 2006; MEDRANO *et al.*, 2006; COLOMBO *et al.*, 2007; HINRICHSEN *et al.*, 2008).

1.6 Impacto das candidemias

De acordo com a literatura, um dos principais problemas gerados por esta infecção é a alta taxa de letalidade associada que varia 40-75% em diferentes

casuísticas, além de aumentar o período de internação e os custos hospitalares (LELEU *et al.*, 2002; PERES-BOTA *et al.*, 2004; ALMIRANTE *et al.*, 2005; MORGAN *et al.*, 2005). Em nosso país os valores são semelhantes, variando de 41 a 62% (COLOMBO; GUIMARAES, 2003; GUDLAUGSSON *et al.*, 2003; COLOMBO *et al.*, 2006). Essa alta taxa de mortalidade tem sido atribuída ao diagnóstico tardio e a gravidade das comorbidades. De acordo com GUDLAUGSSON *et al.* (2003), o risco de óbito entre pacientes com candidemia é cinco vezes maior se comparado com grupo controle com características clínicas semelhantes.

O elevado custo decorrente do atendimento ao paciente com candidemia tem sido estimado nos EUA entre US\$ 29.000 e 44.536. Os altos gastos se devem principalmente ao maior tempo de internação necessário para o tratamento destes pacientes. O custo estimado da prestação de cuidados aos pacientes com candidemia pode aumentar dependendo do antifúngico utilizado (RENTZ *et al.*, 1998; OLAECHEA *et al.*, 2004; MORGAN *et al.*, 2005).

Separando os pacientes em grupos específicos, Colombo *et al.* (1999) determinaram que entre os prematuros a mortalidade foi de 35%, entre os pacientes com câncer foi de 47%, para os diabéticos o índice foi de 67% e 57% dos pacientes com AIDS evoluíram à óbito.

Segundo o agente etiológico, a mortalidade associada a *C. albicans* varia de 25% a 45% em diferentes estudos. Em relação *C. tropicalis* estes valores variam de 40% a 60% (PAPPAS *et al.*, 2003; TORTORANO *et al.*, 2004; NUCCI; COLOMBO, 2007). Enquanto *C. parapsilosis* é responsável pelas menores taxas de mortalidade (4% a 20%), *C. glabrata* desponta como a espécie que ocasiona maior mortalidade e está associada a índices que chegam a 78% (KRCMERY; BARNES, 2002; VIUDES; PEMAN; CANTON; UBEDA *et al.*, 2002; ALONSO-VALLE *et al.*, 2003; HORN *et al.*, 2009).

Outros fatores que contribuem para uma maior mortalidade são: idades extremas, choque séptico, neutropenia severa e prolongada, não retirada do cateter venoso central após o diagnóstico, leucemia, insuficiência renal, insuficiência respiratória, internação em UTI, gravidade do paciente, candidemia persistente, corticoterapia e antibioticoterapia por período prolongado (NUCCI; COLOMBO *et al.*, 1998; NUCCI; ANAISSIE, 2001; NUCCI; COLOMBO, 2002; VIUDES; PEMAN; CANTON; UBEDA *et al.*, 2002; COLOMBO; GUIMARAES, 2003; SAFDAR *et al.*, 2004; ALMIRANTE *et al.*, 2005; ASMUNDSDOTTIR *et al.*, 2005).

A principal forma de se combater as infecções fúngicas da corrente sanguínea e a sua conseqüente alta taxa de mortalidade é sem dúvida a prevenção da sua ocorrência, bem como a utilização de terapia profilática em populações onde trabalhos científicos comprovam a redução do número de óbitos (transplantados, neutropênicos, câncer) (MARR *et al.*, 2000; MCNEIL *et al.*, 2001). A prevenção da candidemia reduz mais a mortalidade do que a busca por cuidados de suporte e terapia antifúngica para pacientes que já estão infectados (GUDLAUGSSON *et al.*, 2003).

A prevenção da candidemia baseia-se na extinção ou tornar mínima a exposição a fatores de risco já conhecidos. A retirada do cateter venoso central assim que as condições clínicas do paciente permitam e o uso racional dos agentes antimicrobianos são importantes medidas para o controle das candidemias (GUDLAUGSSON *et al.*, 2003).

1.7 Principais espécies de *Candida* associadas à infecções da corrente sanguínea

Candida albicans - é a levedura mais frequentemente citada na literatura como agente de infecção na corrente sanguínea, respondendo por cerca da metade dos casos (COLOMBO; GUIMARAES, 2003; ROILIDES *et al.*, 2004; RUHNKE, 2006). Essa freqüência esta relacionada à colonização prévia do paciente e é justificada por seu potencial patogênico ou de virulência evidenciados pela capacidade de aderência à mucosas e epitélios, forte atividade secretória de enzimas (fosfolipases e proteinases), termotolerância e dimorfismo que auxilia a invasão de tecidos (ODDS, 1994; OLLERT *et al.*, 1995; MCCULLOUGH *et al.*, 1996; LACAZ *et al.*, 2002; BENDEL, 2003). É uma espécie essencialmente sensível aos antifúngicos, contudo, alguns isolados podem adquirir resistência depois de prolongada exposição às drogas azólicas. A resistência a anfotericina B é incomum (PFALLER *et al.*, 1998a; RAUTEMAA *et al.*, 2007).

Candida parapsilosis - essa espécie responde por 7 a 15% do total das candidemias nos EUA e Europa (VOSS *et al.*, 1996; PFALLER *et al.*, 2001;

ALMIRANTE *et al.*, 2006). Estudos na América Latina revelam que este agente é a segunda principal causa de infecção fúngica invasiva (COLOMBO *et al.*, 1999; COSTA *et al.*, 2000; GODOY *et al.*, 2003). Esta espécie de *Candida não-albicans* costuma ser mais freqüente em crianças, principalmente entre recém-nascidos prematuros, e está associada a fontes exógenas de infecções como alimentação parenteral, uso de cateter e soluções contaminadas (WEEMS, 1992; BRITO *et al.*, 2006; KRCMERY; BARNES, 2002; ALMIRANTE *et al.*, 2006).

Outros estudos revelam que as mãos dos profissionais de saúde são importante reservatório para a transmissão desta levedura entre os pacientes hospitalizados, podendo até provocar pequenos surtos. *Candida parapsilosis* é considerada menos virulenta que *C. albicans* e *C. tropicalis*, mas tem importante habilidade de proliferar em soluções glicosadas e de formar biofilme que aumenta a aderência a materiais sintéticos (WEEMS, 1992; EL-MOHANDES *et al.*, 1994; KRCMERY; BARNES, 2002; LUPETTI *et al.*, 2002; AHMAD *et al.*, 2003; SAN MIGUEL *et al.*, 2005). São espécies geralmente com alta sensibilidade aos antifúngicos (KRCMERY; BARNES, 2002; ALMIRANTE *et al.*, 2006; BRITO *et al.*, 2006).

Atualmente essa espécie teve sua nomenclatura alterada devido a distinção genética de três grupos distintos, sendo reclassificada como *C. parapsilosis*, *C. orthopsilosis* e *C. metapsilosis*. Apesar dessas duas novas variantes, cerca de 90% das espécies continuam sendo classificadas como *C. parapsilosis* (SILVA *et al.*, 2009).

Candida tropicalis - é uma das espécies de *Candida não-albicans* mais prevalente, principalmente na América Latina (PFALLER *et al.*, 2000). Em estudos realizados na década de 80 e início dos anos 90, *C. tropicalis* era encontrada em taxas superiores a 15% nos episódios de candidemia (FRASER *et al.*, 1992) e atualmente esta afirmativa persiste na América do Sul, Ásia e Oriente Médio. Na América do Sul, está entre o segundo ou terceiro agente mais freqüente isolados em ICS (FRASER *et al.*, 1992; PFALLER *et al.*, 2000; GODOY *et al.*, 2003; ALMIRANTE *et al.*, 2005; CHENG *et al.*, 2005; COLOMBO *et al.*, 2006; NUCCI; COLOMBO, 2007). No Brasil, acomete de 16 a 26% dos pacientes com candidemia (NUCCI; COLOMBO, 2007).

Nos EUA, Canadá e Europa tem sido reportada em baixas proporções (2 a 10% na Europa, 6 a 12% nos EUA e Canadá) (YAMAMURA *et al.*, 1999;

ASMUNDSDOTTIR *et al.*, 2002; TRICK *et al.*, 2002; PAPPAS *et al.*, 2003; TORTORANO *et al.*, 2004; ALMIRANTE *et al.*, 2005). A ampla utilização de fluconazol na Europa e América do Norte pode ter contribuído para a diminuição da incidência de *C. tropicalis* nestes países nos últimos dez anos (ABI-SAID *et al.*, 1997).

Muitos autores descrevem o isolamento de *C. tropicalis* em hemocultura de pacientes com câncer, leucemia e neutropenia (WINGARD, 1995; NUCCI; SILVEIRA *et al.*, 1998; ALMIRANTE *et al.*, 2005; COLOMBO *et al.*, 2006; NUCCI; COLOMBO, 2007).

Candida glabrata - essa espécie está envolvida em 5 a 24% dos episódios de candidemia e tem surgido como importante agente de ICS (PFALLER *et al.*, 2001; COLOMBO *et al.*, 2006). De acordo com Pfaller e Diekema (2002) na década de 90, nos EUA houve um aumento importante de 12% para 24% nos casos de candidemia. Desde então, na América do Norte e Europa, constitui a segunda ou terceira espécie de *Candida* mais isolada de hemoculturas e ocorre mais frequentemente em idosos (DIEKEMA; PFALLER *et al.*, 2002); (ABI-SAID *et al.*, 1997; PFALLER; DIEKEMA, 2002; PFALLER *et al.*, 2003).

Isolados clínicos podem apresentar sensibilidade reduzida em relação ao fluconazol devido à capacidade desta espécie em desenvolver resistência aos azóis posteriormente a exposição a estas drogas. Cerca de 10-20% das cepas isoladas de hemoculturas são resistentes ao fluconazol (REX *et al.*, 1995; ABI-SAID *et al.*, 1997; DIEKEMA; PFALLER *et al.*, 2002). A taxa de mortalidade associada a esta espécie varia de 10 a 73% (COLOMBO *et al.*, 1999; KRCMERY; BARNES, 2002).

Candida krusei - tem sido isolada com menor freqüência em fungemias, ocorrendo principalmente em pacientes com neutropenia, câncer, leucemia, transplantados e naqueles infectados por HIV. A resistência intrínseca desta levedura ao fluconazol explica sua maior ocorrência nestes grupos específicos de pacientes que com freqüência recebem esta droga profilaticamente (HORN *et al.*, 2009). A mortalidade geral associada a *C. krusei* varia de 30 a 70%. Alguns autores afirmam que os óbitos não estão relacionados à infecção, mas ao estado geral do paciente. Assim, ganha força a hipótese de que *C. krusei* acompanha os estágios terminais de pacientes com doença hematológica maligna. As espécies de *C. krusei* e *C. glabrata* têm

menor patogenicidade e virulência que cepas de *C. albicans*, pois requerem um aumento na pressão seletiva por antibióticos para colonizar a pele e TGI (WINGARD *et al.*, 1991; KRCMERY *et al.*, 1999; VISCOLI *et al.*, 1999; MARR *et al.*, 2000; REX *et al.*, 2000; SAFDAR *et al.*, 2001; HOPE *et al.*, 2002; KRCMERY; BARNES, 2002; LIN *et al.*, 2005; HAUTALA *et al.*, 2007).

Outras espécies - são raros os casos de micose sistêmica ocasionados por *C. dubliniensis*, uma espécie morfológica e bioquimicamente muito semelhante à *Candida albicans*. Esta espécie aparentemente é menos virulenta que *C. albicans*, contudo, tem mais facilidade de adquirir resistência aos azólicos (SILVA; CABRERA *et al.*, 2003; SULLIVAN *et al.*, 2004).

Assim como a *C. dubliniensis*, *C. lusitaniae* é um agente infrequente nas candidemias, infectam principalmente pacientes imunodeprimidos (KRCMERY; BARNES, 2002). Apesar de ser uma espécie sensível ao fluconazol pode desenvolver resistência a anfotericina B (MERZ, 1984; MERZ *et al.*, 1992; PIETRUCHA-DILANCHIAN *et al.*, 2001; VIUDES; PEMAN; CANTON; SALAVERT *et al.*, 2002). De forma similar, as ICS por *Candida guilliermondii* são raras. Alguns estudos referem sua ocorrência de 0,7% a 2,3% em pacientes portadores de neoplasias (KRCMERY; BARNES, 2002; DURAN *et al.*, 2003; CHENG *et al.*, 2004; AQUINO *et al.*, 2005; GIRMENIA *et al.*, 2006).

1.8 Tratamento e susceptibilidade antifúngica

Entre as décadas de 60 e 70 um grande número de pacientes com candidemia morreu devido ao desconhecimento da infecção e por isso não recebiam tratamento adequado. Muitas vezes as candidemias eram consideradas como episódios transitórios e benignos, pois, as leveduras não eram tidas como patógenos verdadeiros. Somente em casos graves a anfotericina B era utilizada, mesmo assim a demora na instituição da terapia e o desconhecimento da toxicidade da droga não garantiam a sobrevivência (ELLIS; SPIVACK, 1967; TOALA *et al.*, 1970).

A terapia empírica, definida como a instituição do uso de um antimicrobiano antes da identificação do tipo de agente infeccioso envolvido (BOUZA *et al.*, 2004),

em pacientes com suspeita de ICS geralmente é direcionada para bactérias Gram positivas ou Gram negativas. Dados revelam que menos de 6% dos pacientes recebem tratamento antifúngico empiricamente e que a demora na instauração da terapia antifúngica nos casos de candidemia aumentam a mortalidade, morbidade, tempo e custos de internação (MORRELL *et al.*, 2005; GAREY *et al.*, 2006).

Devido às espécies de *Candida* serem isoladas em menor proporção que as bactérias nas infecções da corrente sanguínea (8 a 10% do total das ICS) e a ausência de sinais e sintomas específicos, as candidemias geralmente não são tratadas até o momento do isolamento da levedura (PFALLER *et al.*, 1998a; RENTZ *et al.*, 1998; BOUZA *et al.*, 2004). Diante disto, ressalta-se a importância da rápida instituição do antifúngico após a hemocultura positiva. Pacientes que não recebem tratamento têm maior taxa de mortalidade que aqueles não tratados (63% contra 44%, respectivamente) (COLOMBO *et al.*, 1999).

A profilaxia antifúngica em pacientes neutropênicos de alto risco já está efetivamente reconhecida, estudos atuais tentam determinar o papel da profilaxia em outros tipos de pacientes, principalmente naqueles críticos internados em terapia intensiva. Neste sentido, Pelz *et al.* (2001) realizaram um estudo comparando o risco de infecção fúngica em pacientes críticos cirúrgicos que receberam profilaticamente 400mg de fluconazol diariamente e outros que receberam placebo. O risco de infecção fúngica foi 55% menor naqueles que utilizaram fluconazol, o tratamento profilático reduziu a incidência de infecção fúngica, mas não houve diferença quanto a mortalidade entre os dois grupos. Para Pappas *et al.* (2004) a profilaxia deve ser instituída com a finalidade de reduzir a incidência de candidemia em pacientes neutropênicos durante o período de duração da neutropenia, em pacientes internados em UTIs, em transplantados durante o período pós-operatório e em pacientes com HIV. Contudo, o uso profilático de antifúngicos pode ocasionar uma seleção de cepas resistentes, o que deve ser controlado com a instituição de outras medidas de controle de infecções hospitalares (PAPPAS *et al.*, 2004).

No Brasil, os antifúngicos de primeira escolha para o tratamento da ICS por *Candida* são os triazólicos fluconazol e itraconazol e o poliênico anfotericina B (COLOMBO, 2000). Ainda existem outras drogas disponíveis como os novos triazólicos voriconazol, posiconazol e ravuconazol e as equinocandinas como a caspofungina. No cenário Sul Mato-grossense, os antifúngicos amplamente utilizados são o fluconazol e anfotericina B desoxicolato.

A anfotericina B é uma droga fungicida que se liga ao ergosterol presente na membrana celular da levedura causando uma alteração constitucional na mesma, formando porinas que aumentam a permeabilidade celular e conseqüente lise total. Os antifúngicos azólicos são drogas fungistáticas que atuam inibindo a biossíntese de ergosterol no interior da levedura. Com a falta de ergosterol para compor a membrana celular o fungo não consegue realizar divisões celulares e consequentemente não se multiplica (BORGERS, 1980).

As principais causas das falhas da terapêutica antifúngica sistêmica incluem: doses inadequadas; absorção, distribuição ou metabolismo deficiente; interações medicamentosas; neutropenia grave; presença de corpo estranho; emergência do fenômeno da resistência aos antifúngicos (CANUTO; RODERO, 2002).

A eficácia clínica dos antifúngicos azólicos, como fluconazol e itraconazol, tem sido desafiada nos últimos anos devido à perceptível emergência de espécies de *Candida* que desenvolveram resistência secundária (adquirida), que possuem susceptibilidade reduzida ou são intrinsecamente resistentes aos agentes antifúngicos (MARICHAL *et al.*, 1997; PERFECT, 2004; SARVIKIVI *et al.*, 2005; MAGILL; SHIELDS *et al.*, 2006; PFALLER *et al.*, 2008). A resistência a estas drogas está relacionada a mecanismos moleculares que incluem bombas de efluxo, mutação da enzima-alvo do medicamento e alteração de outras enzimas na mesma via biossintética (WHITE *et al.*, 1998; PEMA *et al.*, 2009).

O desenvolvimento de resistência secundária deve-se ao uso amplo e prolongado dos triazoles na prática médica hospitalar e na comunidade. A resistência clínica é conseqüente do baixo nível de fármaco nos tecidos devido a uma interação entre drogas ou ao estado de imunodepressão do paciente (SANGLARD; ODDS, 2002).

Apesar de serem consideradas menos invasivas e virulentas que as cepas de *C. albicans*, algumas espécies não-*albicans* tem menor sensibilidade aos antifúngicos comuns (KRCMERY; BARNES, 2002). Fato este de relevância, pois se descreve um aumento na incidência de espécies não-*albicans* (PFALLER *et al.*, 1999; SANDVEN, 2000; COLOMBO; GUIMARAES, 2003). Acredita-se que o maior índice de isolamento de *C. glabrata* nos EUA e de *C. parapsilosis* no Brasil e em outros países se deve ao uso do fluconazol de forma empírica e em terapias profiláticas (GALBAN; MARISCAL, 2006). O extenso tempo de utilização destes agentes promove uma pressão seletiva sobre as populações de fungos (LIN *et al.*,

2005). Pfaller *et al.* (1999) identificaram que 2,9% dos isolados europeus eram resistentes ao fluconazol, seguido de 2,5% das cepas dos EUA, 2,4% na América Latina e 1,6% no Canadá.

A maior parte dos relatos de resistência das leveduras é atribuída ao fluconazol, com cepas isoladas de pacientes com AIDS ou que anteriormente foram tratados com antifúngicos azólicos (GALBAN; MARISCAL, 2006). O fluconazol é eficaz contra as variadas espécies de *Candida*, contudo, *C. krusei* possui resistência intrínseca ao fluconazol, ao passo que *C. glabrata* pode apresentar-se com sensibilidade reduzida a tal fármaco. Assim, relatos que as candidemias causadas por *C. krusei* e *C. glabrata* experimentaram significativa emergência são justificados (PAPPAS *et al.*, 2009).

A identificação da espécie de *Candida* e o conhecimento do uso prévio de antifúngicos são de fundamental importância, pois pode sugerir a provável resistência *in vitro* ao fluconazol. A anfotericina B constitui-se num recurso extremo para o tratamento de infecções fúngicas, sendo que a resistência a esse fármaco é incomum. Contudo, já existem relatos de isolados de *Candida* não-albicans, principalmente *C. krusei*, em que tal fenômeno é identificado (PAPPAS *et al.*, 2009).

A sensibilidade *in vitro* aos antifúngicos pode não prever o sucesso da terapia, mas a possibilidade de uma droga ou sua concentração falhar é observada quando uma cepa é resistente. Existem vários fatores que além da susceptibilidade *in vitro* influenciam no tratamento: a farmacocinética e farmacodinâmica do medicamento em questão, o grau de debilidade do paciente, o potencial de virulência do patógeno e a acessibilidade do fármaco ao local de infecção. Uma boa resposta imunológica do paciente é de grande valia visto que os azólicos não são fungicidas, mas fungistáticos (TAPIA *et al.*, 2003).

O estudo da susceptibilidade *in vitro* das espécies de *Candida* isoladas de hemoculturas, sugerido neste trabalho, é pioneiro em nossa região. A implantação deste serviço será útil na medida em que propiciará o conhecimento do perfil de susceptibilidade e/ou resistência aos antifúngicos que são atualmente utilizados de forma empírica, ou baseados em dados de outras regiões ou mesmo internacionais. Uma situação ideal seria se as infecções fúngicas fossem combatidas tomando-se por base a epidemiologia e a sensibilidade *in vitro* aos antifúngicos das cepas locais, já que a prevalência e a susceptibilidade variam até mesmo entre as regiões de um mesmo país, justificando a necessidade de sua averiguação.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Analisar o perfil epidemiológico de candidemias e avaliar a susceptibilidade *in vitro* de *Candida* spp isoladas de hemoculturas de pacientes internados no Hospital Universitário de Mato Grosso do Sul entre 1998 e 2007.

2.2 Objetivos específicos

- Identificar as espécies de *Candida* envolvidas nos casos de candidemia ocorridos em pacientes internados no HU-UFMS entre janeiro de 1998 a dezembro de 2007;

- Desenvolver estudo fenotípico dos isolados de *Candida* spp por meio de teste de susceptibilidade (antifungigrama);

- Descrever as características clínicas e epidemiológicas das infecções da corrente sanguínea ocasionadas por espécies de *Candida*;

- Verificar as condições de risco relacionadas à candidemias;

- Avaliar a evolução dos casos e a terapêutica instituída;

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

Foi realizado um estudo descritivo retrospectivo do tipo série de casos.

3.2 Sujeito da pesquisa

Foram incluídos no estudo pacientes internados que tiveram uma ou mais hemoculturas positivas para *Candida* spp.

Foram excluídos dois casos de candidemia ocorridos em pacientes não internados e outros três devido à escassez de dados nos prontuários médicos.

3.3 Local e período do estudo

Foram incluídos neste estudo episódios de candidemia ocorridos em pacientes internados no Hospital Universitário “Maria Aparecida Pedrossian” da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (HU-UFMS), Campo Grande – MS, no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2007. O HU-UFMS é um hospital terciário que presta serviços de saúde ambulatorial e hospitalar, vinculados ao Sistema Único de Saúde (SUS). É considerado um hospital terciário de alta complexidade com 245 leitos.

3.4 Amostragem

No referido período, as cepas de *Candida* spp foram isoladas da corrente sanguínea de pacientes internados no HU-UFMS. Estas leveduras foram estocadas a -20°C em Skim Milk (Difco®) e caldo Brain Infusion Heart (BHI, Difco®) com glicerol a 50% no Laboratório de Micologia do HU-UFMS, responsável pela cultura e identificação de fungos no âmbito do Núcleo do Hospital Universitário (NHU).

3.5 Variáveis estudadas

Partindo das hemoculturas positivas para *Candida* spp, buscou-se o prontuário médico dos pacientes com a finalidade de se obter dados demográficos, clínicos e epidemiológicos. Estes dados foram transferidos para um formulário próprio para o estudo (Apêndice A).

3.5.1 Dados demográficos

As variáveis demográficas compiladas foram: idade, sexo, naturalidade e procedência dos pacientes.

3.5.2 Dados clínico-epidemiológicos

Foram obtidos dados referentes à hospitalização: setor e período de internação, tempo entre admissão e diagnóstico da candidemia.

Algumas informações sobre as manifestações clínicas dos pacientes referentes à ocasião do episódio de candidemia foram avaliadas: doença de base (HIV positivo, tumor maligno sólido, leucemia, diabetes, doença cardíaca, pulmonar,

neurológica, hepática, renal e doença auto-imune), febre ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$), dispnéia, diarreia, lesão de pele e infecção urinária ocasionada por *Candida* spp, candidíase oral, convulsão, anasarca, hipotensão (sistólica $\leq 90\text{mm}$), taquicardia, pneumonia e outro tipo de infecção por *Candida*. A evolução clínica (alta ou óbito) também foi avaliada.

Foram avaliadas algumas condições de risco que poderiam estar relacionadas à candidemia: uso de drogas imunossupressoras como corticóides e quimioterápicos, anti-retrovirais, uso de dispositivo intravascular (cateter, sonda, dreno), ventilação mecânica, nutrição parenteral, internação em setores críticos (UTI/CTI), diálise, traqueostomia, prótese, colostomia, transfusão, colonização prévia por leveduras evidenciada por pesquisa direta ou cultura e uso de antibióticos e medicamentos antiácidos estomacais.

Dados complementares foram obtidos de exames laboratoriais anexos aos prontuários: hemograma solicitado no dia da coleta da hemocultura, exames de urina (sedimentoscopia e cultura) e outras culturas coletadas no mesmo período. A presença de *Candida* spp em outros sítios anatômicos antes do episódio de candidemia (colonização prévia) foi considerada mediante descrição médica de diagnóstico clínico ou micológico direto e culturas positivas arquivadas no prontuário médico.

Em relação ao tratamento antifúngico, foi observado o tipo de droga prescrita, bem como sua dosagem e tempo de utilização.

3.6 Obtenção e identificação das leveduras

As hemoculturas foram realizadas após solicitação do médico assistente do paciente. Para fins de diagnóstico, a coleta da amostra clínica (sangue) foi realizada após rigorosa anti-sepsia. Para as hemoculturas dos pacientes pediátricos foi coletada uma amostra de 1,5 a 3mL de sangue e para os adultos, duas amostras de 8 a 10mL de diferentes locais de punção, de acordo com normas do fabricante. O material obtido foi inoculado em frascos de hemocultura do sistema automatizado Bactec® 9120 (BBL, Becton Dickinson, Sparks, USA) e encaminhados ao setor de bacteriologia para a incubação a 35°C . Na estufa do equipamento Bactec® os

frascos foram agitados continuamente e monitorados em intervalos de 10 minutos a fim de se detectar o crescimento microbiano pela produção de gás carbônico. As variações da concentração de gás carbônico decorrente do metabolismo microbiano foram medidas através de sensores presentes no fundo dos frascos. O sistema de detecção funciona por meio da fluorescência, o que aumenta a precisão do teste.

Após a detecção das hemoculturas positivas pelo Bactec®, foi realizado Gram do material contido nos frascos com a finalidade de se determinar o tipo de microrganismo envolvido. Com a constatação da presença de levedura pela coloração de Gram, os frascos foram encaminhados ao laboratório de micologia para identificação da mesma. As amostras foram então semeadas em ágar Sabouraud dextrose (ASD) e triadas em ágar cromogênico (Chomogenic Candida Selective, Oxoid®) e incubadas a 25°C e 35°C. Passadas 24 horas de crescimento em ASD, as leveduras foram identificadas segundo técnicas convencionais recomendadas por Lacaz *et al.* (2002), incluindo: pesquisa do tubo germinativo, auxanograma (prova de assimilação de açúcares), microcultivo em ágar fubá e crescimento a 42°C.

Para o conhecimento do corpo clínico, os laudos com a espécie de *Candida* envolvida foram liberados de imediato após a identificação do agente.

3.7 Teste de susceptibilidade *in vitro* a drogas antifúngicas

A metodologia utilizada neste estudo seguiu a padronização publicada pelo NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards), atual CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), em 2002: documento M27-A2 (Método de referência para testes de diluição em caldo para a determinação da sensibilidade de leveduras à terapia antifúngica). A técnica baseia-se no preparo de microplacas contendo variadas concentrações de um determinado antifúngico, às quais posteriormente são inoculadas as leveduras para avaliação de sua susceptibilidade.

3.7.1 Drogas antifúngicas

As drogas antifúngicas testadas foram: anfotericina B (Sigma®, A2411), fluconazol (Sandoz®) e itraconazol (Metrochem®), obtidas comercialmente ou através de doação diretamente do fabricante. O armazenamento seguiu as especificações dos fornecedores.

3.7.2 Preparo das soluções de estoque (soluções mãe) dos antifúngicos

Para o preparo das soluções de estoque foram utilizadas as substâncias antifúngicas na forma de pó (fluconazol e anfotericina B) ou *pellets* (itraconazol). Estas foram pesadas em balança analítica de precisão, em proporção mínima de 100mg a fim de minimizar possíveis erros. Após a pesagem das drogas, estas foram dissolvidas de acordo com sua solubilidade. A anfotericina B e itraconazol foram solubilizados em dimetilsulfóxido (DMSO - Merck®) e o fluconazol em água estéril. Para o manuseio e solubilização da anfotericina B foram tomadas todas as precauções para não haver exposição à luz, visto que esta droga é fotossensível.

A fórmula abaixo determinou o volume de solvente necessário para se obter uma solução mãe de fluconazol com concentração 5120µg/mL e de 1600µg/mL para anfotericina B e itraconazol, recomendadas pelo CLSI.

$$\text{Peso (mg)} = \frac{\text{Volume solvente (mL)} \times \text{Concentração solução estoque (µg/mL)}}{\text{Potência da substância antifúngica (µg/mg)}}$$

Após a solubilização das drogas, as mesmas foram transferidas para criotubos de 2mL e armazenadas a -20°C até sua utilização. Os criotubos contendo anfotericina B foram envoltos por papel alumínio para evitar o contato com a luz.

3.7.3 Meio de Cultura

O meio utilizado foi o RPMI (Roswell Park Memorial Institute) 1640 com glutamina e 0,165mM de MOPS (ácido 3-[N-morfolino] propanosulfônico), sem bicarbonato e antibiótico e com indicador vermelho de fenol, recomendado pelo documento M27-A2. Trata-se de um caldo de cor laranja, estabilizado em pH 7,0 e composto por uma mistura de sais enriquecidos com aminoácidos, vitaminas e outros componentes essenciais para o crescimento celular. O meio foi adquirido comercialmente (Cultilab®) e mantido em geladeira.

3.7.4 Preparo das placas com fluconazol (Fz)

Primeiramente, a solução estoque de Fz (5120µg/mL) foi retirada do congelador e descongelada à temperatura ambiente para posterior diluição.

Para preparar as microplacas contendo Fz foi necessário fazer uma série de diluições em razão 2, partindo das soluções mãe estocadas. As diluições realizadas estão descritas na tabela 1 e ilustrada na figura 1.

Após o término das diluições do Fz, foram obtidas soluções com concentrações finais que variaram de 0,25 a 128 µg/mL. Em seqüência, as soluções finais de Fz foram aplicadas nas placas de microtitulação de fundo plano, contendo 96 orifícios. As 10 concentrações do antifúngico foram dispensadas no sentido vertical das placas, nos poços das colunas 2 a 11, nesta seqüência: 100µL da menor concentração final de Fz (tubo 10 com 0,25µg/mL) foram pipetados em cada um dos 8 orifícios da coluna 11; 100µL da concentração do tubo 9 (0,5µg/mL) nos poços da coluna 10 e assim por diante. A coluna 2 foi a última a ser preenchida com 100µL em cada poço da maior concentração da droga (tubo 1 com 128µg/mL). Não foi aplicado antifúngico nas colunas 1 e 12 destinadas ao controle de esterilidade e/ou controle negativo (CN) e controle de crescimento e/ou controle positivo (CP), respectivamente (Figura 2) .

Finalizando, as placas foram vedadas com filme plástico (parafilme), tampadas e identificadas com o nome do antifúngico, data de preparo e lote do

RPMI. Em seguida foram acondicionadas em sacos plásticos e congeladas a -20°C . As placas foram utilizadas com no máximo um mês de estoque.

Todos os procedimentos foram realizados em cabine de segurança biológica e as diluições feitas em com auxílio de materiais esterilizados como: tubos de ensaio, pipetas graduadas, reservatórios em “V” para pipeta multicanal e ponteiras para pipetas automáticas.

3.7.5 Preparo das placas com itraconazol (Iz) e anfotericina B (AnB)

O preparo das placas de Iz e AnB foi semelhante ao do Fz. Para ambas as drogas, partiu-se de uma solução-mãe de $1600\mu\text{g/mL}$. Esta solução foi descongelada e diluída em razão 2. O esquema da diluição destes antifúngicos está descrito na Tabela 2 e ilustrado nas Figuras 3 e 4. Terminadas as diluições, as concentrações finais de Iz e AnB variaram de $0,03$ a $16\mu\text{g/mL}$.

As 10 concentrações finais dos antifúngicos foram dispensadas no sentido vertical das microplacas, nos orifícios das colunas 2 a 11 na seqüência: cada um dos 8 orifícios da coluna 11 receberam $100\mu\text{L}$ da menor concentração final de AnB e Iz (tubo 10 com $0,03\mu\text{g/mL}$); $100\mu\text{L}$ da concentração do tubo 9 ($0,06\mu\text{g/mL}$) foram dispensados nos orifícios da coluna 10 e assim por diante. Desta maneira, na coluna 2 foi pipetado $100\mu\text{L}$ em cada orifício da maior concentração das drogas (tubo 1 com $16\mu\text{g/mL}$).

Não foi aplicado antifúngico nas colunas 1 e 12 destinadas ao controle negativo (CN) e controle positivo (CP), respectivamente (Figura 2) . As placas foram então cobertas com filme plástico (parafilme), tampadas, identificadas segundo a droga, data do preparo e lote de RPMI. A seguir foram colocadas em sacos plásticos para armazenamento a -20°C por no máximo 30 dias. A AnB foi sempre acondicionada protegida da luz e envolta com papel alumínio.

3.7.6 Preparo do inóculo

Cerca de dez dias antes de realizar o antifungigrama, cada amostra de *Candida* estocada a - 20°C foi descongelada e semeada em placa de ágar Sabouraud-dextrose (ASD, Difco®). Após crescimento em placa, colônias isoladas foram repicadas para tubos de rosca contendo ASD e estocadas na micoteca à temperatura ambiente. A partir das culturas crescidas nos tubos, realizou-se uma subcultura (repique) dos microrganismos em placas contendo ASD, 24 horas antes da realização do teste de sensibilidade. A temperatura de incubação destas placas foi de 35°C ($\pm 1^\circ\text{C}$).

Com o auxílio de alças descartáveis, o inóculo foi preparado escolhendo-se de uma a cinco colônias puras (isoladas) nas placas de ASD. Os isolados foram então suspensos em 5mL de solução fisiológica estéril contida em tubos de ensaios. A suspensão resultante foi colocada em agitador de vórtex durante 15 segundos e a densidade celular ajustada com a ajuda da escala 0,5 de McFarland (Probac®) e do cartão de Wickerhan. Esse procedimento forneceu uma suspensão-padrão de levedura contendo aproximadamente 1×10^6 a 5×10^6 unidades formadoras de colônia (UFC) por mililitro. Esta suspensão foi então determinada como suspensão 1. Em sequência, a “suspensão 1” foi diluída em meio RPMI numa proporção de 1:50, ou seja, 100µL da suspensão 1 foram adicionados a um tubo de ensaio contendo 4,9mL de RPMI. Homogeneizou-se por 15 segundos com a ajuda do agitador. Esta segunda suspensão foi determinada “suspensão 2”. Finalizando as diluições do inóculo, foi retirado 500µL da suspensão 2 e dispensados em um tubo de ensaio com 9,5mL de RPMI (diluição 1:20). Esta última diluição (1:20) denominou-se “suspensão 3” e continha cerca de 1×10^3 a 5×10^3 UFC/mL.

Todo o procedimento descrito está ilustrado na Figura 5. O inóculo foi aplicado na placas de antifúngicos dentro de 15 minutos após sua padronização.

3.7.7 Execução do antifungigrama

Logo após a obtenção da “suspensão 3” do inóculo, esta foi aplicada nas microplacas que já continham o antifúngico. O inóculo foi vertido no reservatório em “V” estéril e transferido com auxílio de pipeta multicanal (utilizado 11 ponteiros) para as linhas A e B das microplacas com antifúngico. Foi pipetado 100µL do inóculo em cada um dos 11 orifícios nas linhas A e B entre as colunas 12 a 2 (coluna 1 foi destinada ao controle de esterilidade do meio RPMI) (Figura 5). Este procedimento foi reproduzido nas 3 placas de antifúngicos, ou seja, o mesmo inóculo foi pipetado nas linhas A e B das placas de Fz, Iz e AnB (mesma posição nas 3 placas). Outro inóculo foi adicionado às linhas C e D de cada placa, nas linhas E e F foi aplicada outra levedura e as linhas G e H reservadas para colocar as cepas do controle de qualidade American Type Culture Collection (ATCC): *C. krusei* (ATCC 6258) e *C. parapsilosis* (ATCC 22019).

As cepas de controle de qualidade *C. krusei* (ATCC 6258) e *C. parapsilosis* (ATCC 22019) foram fornecidas pelo Laboratório Central de Mato Grosso do Sul (LACEN-MS) e adicionadas às placas toda vez que se realizou o antifungigrama. Os intervalos de CIM aceitáveis para as leveduras de controle de qualidade foram àqueles determinados pelo documento M27-A2 (Anexo A).

Nas colunas 12 (que contém 100µL de inóculo) foi adicionado mais 100µL de meio RPMI e à coluna 1 (controle de esterilidade) 200µL do mesmo meio. Desta forma, todos os orifícios ficaram com um volume final de 200µL.

Ao adicionar 100µL do inóculo nos orifícios que já continham 100µL do antifúngico realizou-se uma diluição 1:2 de ambos. Assim, chegou-se à concentração final desejada de inóculo ($0,5 \times 10^3$ a $2,5 \times 10^3$ UFC/mL) e de antifúngico (0,125 a 64µg/mL de Fz e 0,015 a 8µg/mL de AnB e Iz).

3.7.8 Incubação

As placas de antifungigrama foram incubadas a 35°C por até 48 horas. As placas de anfotericina B foram cobertas com papel alumínio.

3.7.9 Leitura e interpretação dos resultados

Para AnB (fungicida) o valor da concentração inibitória mínima (CIM) foi definida como a menor concentração em que houve inibição total de crescimento da levedura (Figura 6).

Para as drogas fungistáticas, como os azóis (Fz e Iz), a CIM considerada foi a menor concentração em que se observou uma redução proeminente de crescimento, ou seja, uma redução de 50% ou mais no crescimento da levedura se comparado com crescimento livre de antifúngico (coluna 12 ou controle de crescimento) (Figura 6).

O tênue crescimento residual (inibição do crescimento maior que 50%) que se estendeu por um amplo intervalo de concentração das drogas fungistáticas foi considerado como trailing (Figura 6). Trata-se de um fenômeno que ocorre devido à ação fungistática dos azóis e este crescimento ao longo da linha de inoculação não representa resistência ao antifúngico.

Os pontos de corte para a classificação das leveduras como sensíveis (S), sensíveis dose dependentes (SDD) e resistentes (R) para Fz e Iz estão demonstrados no Anexo B. Considerando que até o momento não existe consenso sobre pontos de corte para AnB, neste estudo foi considerado sensível para AnB a CIM $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ e resistente quando CIM $> 1,0 \mu\text{g/mL}$, valores esses sugeridos pela maioria dos pesquisadores (NGUYEN et al., 1998; COLOMBO et al., 2006; ALVES et al., 2009).

3.8 Processamento e análise dos resultados

Os resultados laboratoriais e os dados obtidos nas análises de prontuários foram tabulados no software Excel e posteriormente analisados no programa EpiInfo 3.3.2. As distribuições de freqüências das características clínicas e epidemiológicas dos casos de candidemia são apresentadas na forma de tabelas e gráficos. Análises bivariadas foram realizadas para identificar possíveis associações entre as variadas espécies de *Candida* e as exposições de interesse. Para isso as variáveis foram

analisadas pelo teste do Qui-quadrado e posteriormente foi determinada a razão de prevalência dos resultados significativos. O nível de significância utilizado em todas as análises foi de 0,05. As variáveis quantitativas foram analisadas com limite de confiança de 95%.

3.9 Considerações éticas

Este trabalho foi submetido ao Comitê de ética em pesquisa com seres humanos da UFMS e aprovado sob o registro de número 1401 (Anexo C).

3.10 Conceitos e definições

Caso de candidemia foi definido como o isolamento de *Candida* spp a partir de hemoculturas. Novos episódios de candidemia ocorridos em um mesmo paciente dentro de um período de trinta dias não foram computados. Outras hemoculturas positivas após trinta dias do primeiro isolamento foram contadas como novo caso.

Colonização prévia foi definida como a presença de *Candida* spp em amostras clínicas dos pacientes anterior ao isolamento do agente em hemocultura. A detecção das leveduras foi realizada através da visualização do agente em pesquisa direta e/ou isolamento em cultura.

Pacientes foram considerados adultos com idade superior a 13 anos e prematuros com idade gestacional menor ou igual a 37 semanas. Leucopenia foi considerada quando o hemograma revelou um valor menor ou igual a 4.000 leucócitos/mm³, leucocitose quando o valor foi igual ou superior a 11.000 leucócitos/mm³, neutropenia quando o valor absoluto foi de ≤ 500 células/mm³ e plaquetopenia quando houve contagem igual ou inferior a 150.000 plaquetas.

Febre foi definida quando a temperatura axilar foi de $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ e hipotensão se a pressão sistólica foi igual ou inferior a 90 milímetros de mercúrio.

Doenças cardíacas abrangeram: insuficiência cardíaca congestiva, endocardite, pericardite, insuficiência valvular e derrame pericárdico. Doenças

hepáticas: hepatite, cirrose, hepatomegalia e ectasia veias hepáticas. Doenças renais: insuficiência renal crônica e aguda, glomerulonefrite, microlitíase e refluxo vesical. Foram consideradas doenças gastrintestinais: enterocolite necrotizante, parasitose, úlceras, vício de rotação, doença de Chron, atresia de duodeno e esôfago, abdome agudo obstrutivo, volvo de intestino e aderência de alças. E foram classificadas como doenças pulmonares: pneumonia, doença pulmonar obstrutiva crônica e derrame pleural. As doenças neurológicas encontradas foram: síndrome de Guillain-Barré (mielite) e esclerose múltipla.

Tratamento antifúngico prévio foi considerado quando o paciente estava em uso de droga sistêmica (anfotericina B, fluconazol ou itraconazol) por no mínimo 48 horas antes da coleta do sangue.

Antifungigrama definiu-se como o teste para a determinação do perfil de sensibilidade e/ou resistência das leveduras frente aos antifúngicos.

Tabela 1 - Diluições do fluconazol para o preparo das placas de microdiluição em caldo segundo documento M27-A2, CLSI, 2002.

Tubo de ensaio	Concentração (µg/mL)	Fonte	Volume (mL)	Meio RPMI (mL)			Concentração Intermediária (µg/mL)	Concentração Final (µg/mL) 1:10	Concentração
									nas placas após adicionar o inoculo (µg/mL)
1	5120	Solução mãe	1	+	3	=	1280	128	64
2	5120	Solução mãe	1	+	7	=	640	64	32
3	640	Tubo 2	1	+	1	=	320	32	16
4	320	Tubo 3	1	+	3	=	160	16	8
5	160	Tubo 4	1	+	1	=	80	8	4
6	160	Tubo 4	0,5	+	1,5	=	40	4	2
7	160	Tubo 4	0,5	+	3,5	=	20	2	1
8	20	Tubo 7	1	+	1	=	10	1	0,5
9	20	Tubo 7	0,5	+	1,5	=	5	0,5	0,25
10	20	Tubo 7	0,5	+	3,5	=	2,5	0,25	0,125

Tabela 2 - Diluições para o preparo das microplacas contendo anfotericina B e itraconazol segundo o documento M27-A2, CLSI 2002.

Tubo de ensaio	Concentração (µg/mL)	Fonte	Volume (mL)	Meio RPMI (mL)				Concentração Intermediária (µg/mL)	Concentração Final (µg/mL) 1:100	Concentração nas placas após adicionar o inoculo (µg/mL)
1	1600	Solução mãe	-	-	-	-	-	1600	16	8
2	1600	Solução mãe	0,5	+	0,5	=		800	8	4
3	1600	Solução mãe	0,5	+	1,5	=		400	4	2
4	1600	Solução mãe	0,5	+	3,5	=		200	2	1
5	160	Tubo 4	0,5	+	0,5	=		100	1	0,5
6	160	Tubo 4	0,5	+	1,5	=		50	0,5	0,25
7	160	Tubo 4	0,5	+	3,5	=		25	0,25	0,125
8	20	Tubo 7	0,5	+	0,5	=		12,5	0,125	0,06
9	20	Tubo 7	0,5	+	1,5	=		6,25	0,06	0,03
10	20	Tubo 7	0,5	+	3,5	=		3,13	0,03	0,015

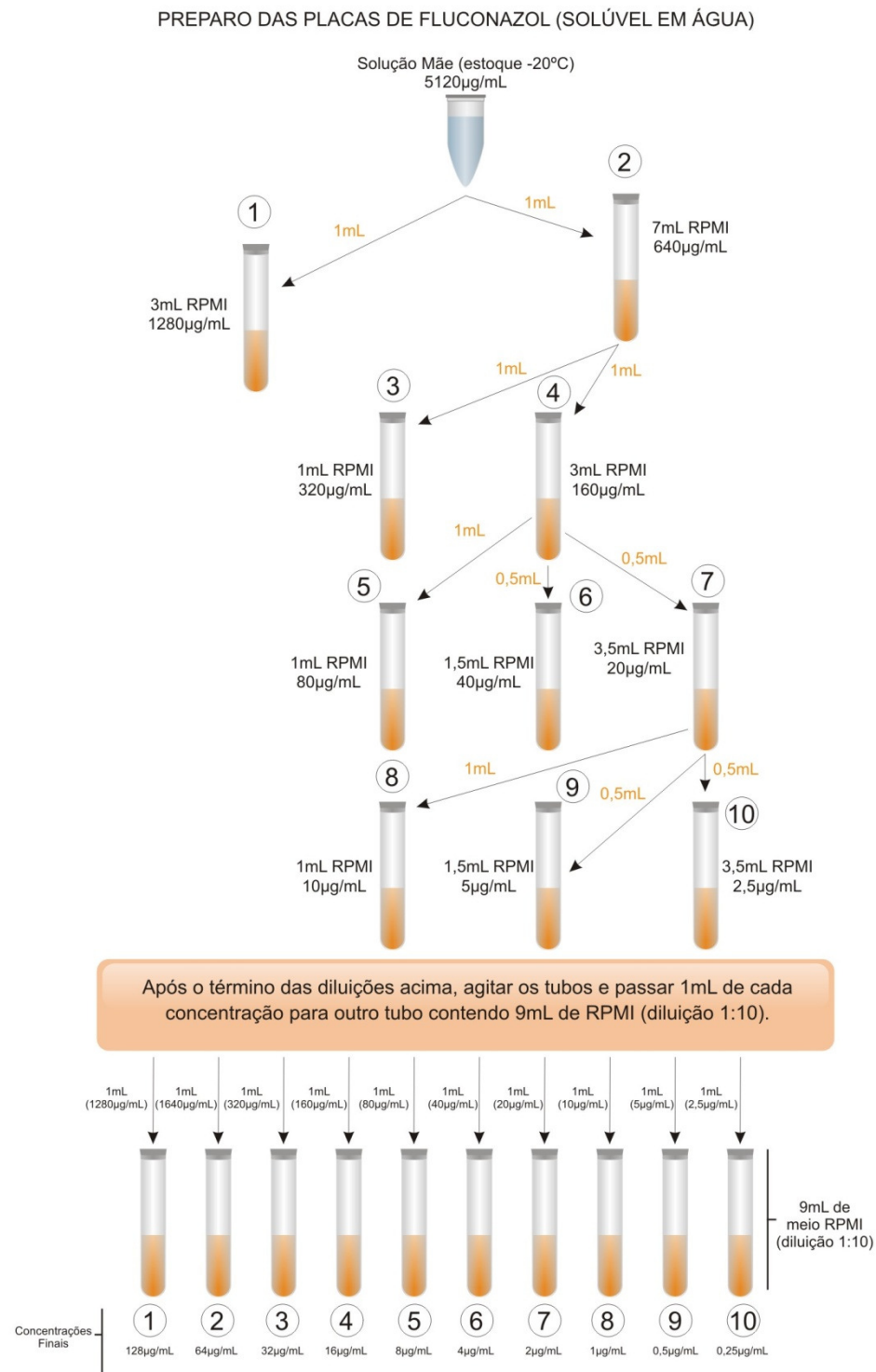
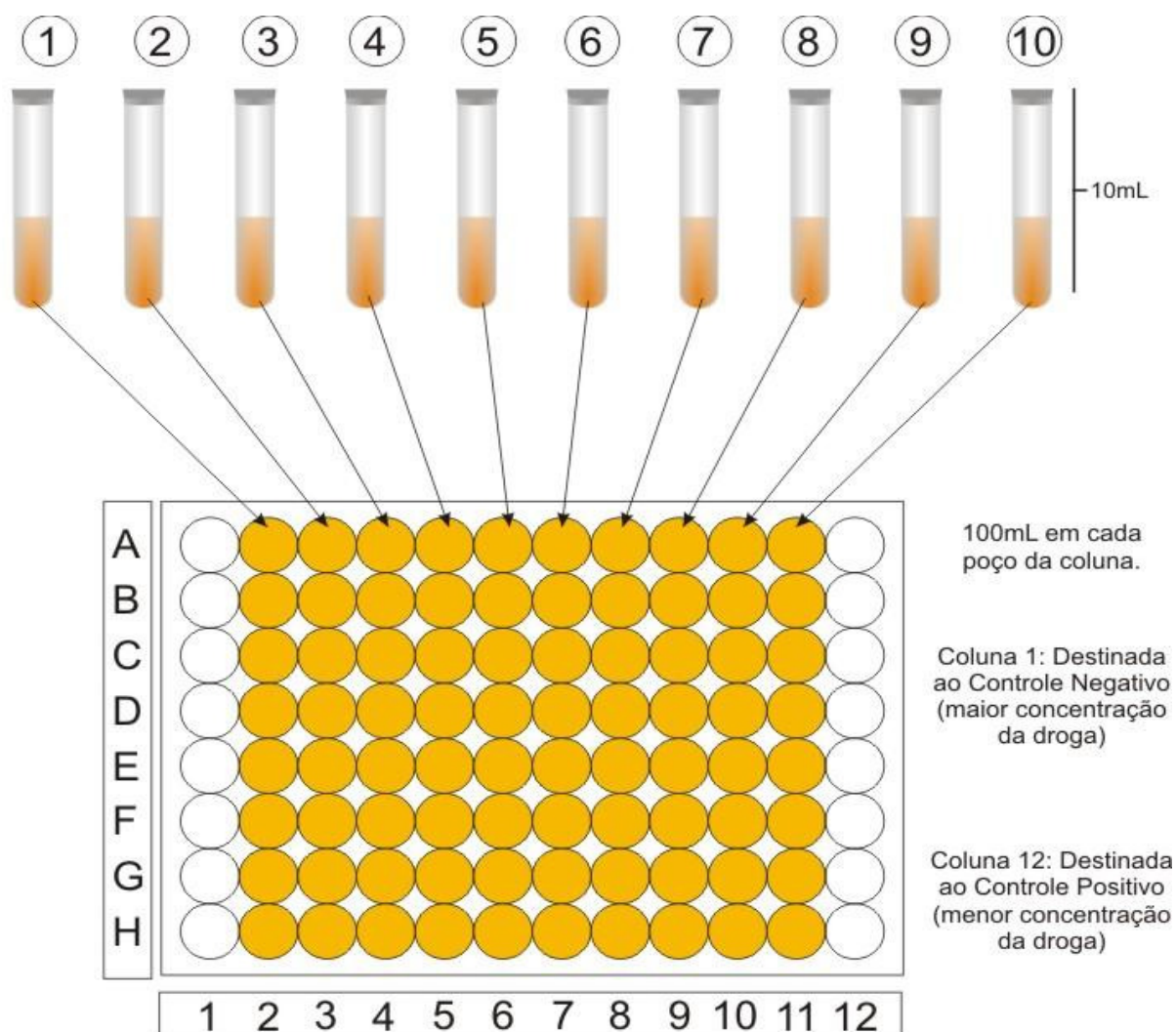


Figura 1 - Fluxograma do preparo das diluições do fluconazol segundo documento M27-A2, CLSI, 2002.



Após o preenchimento das colunas com suas respectivas concentrações de antifúngicos, vedar as placas e estocar a -20°C . As placas de Anfotericina B devem ser cobertas por papel alumínio antes do estoque.

Figura 2 - Desenho esquemático da distribuição dos antifúngicos nas microplacas.

PREPARO DAS PLACAS DE ANFOTERICINA B

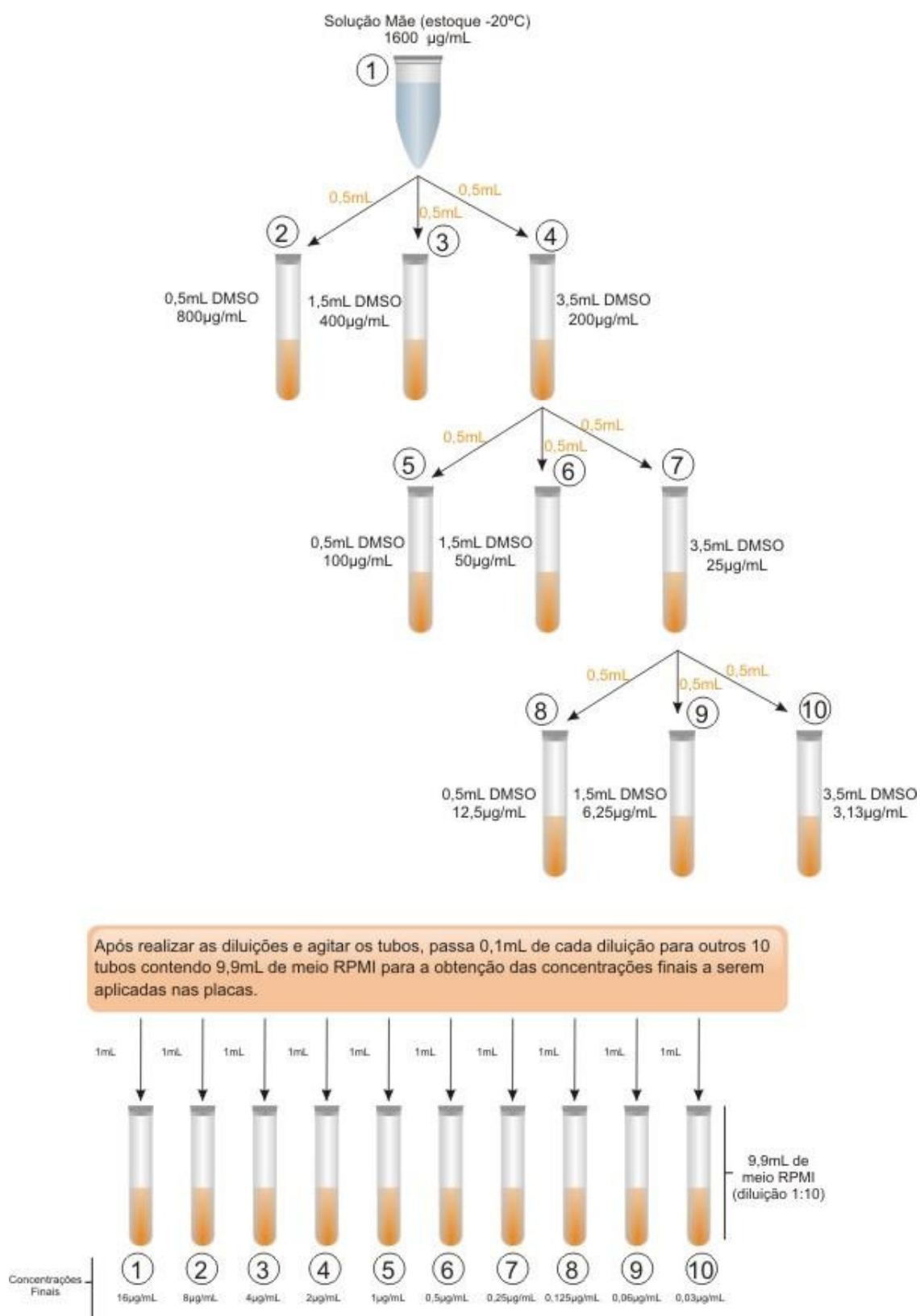


Figura 3 - Fluxograma do preparo das diluições da anfotericina B segundo o documento M27-A2, CLSI 2002.

PREPARO DAS PLACAS DE ITRACONAZOL

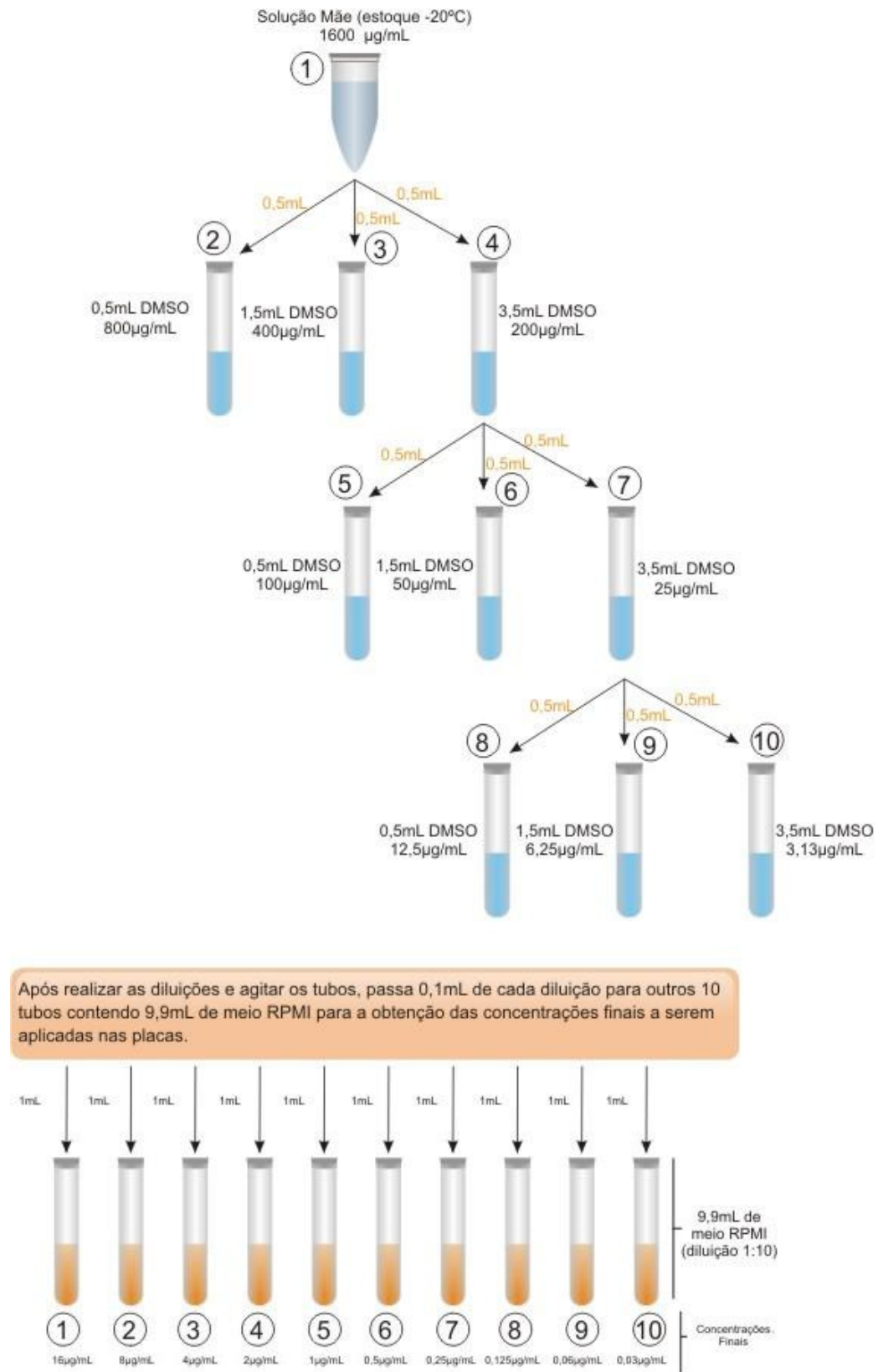


Figura 4 - Fluxograma do preparo das diluições da itraconazol segundo o documento M27-A2, CLSI 2002.

PREPARO DO INÓCULO

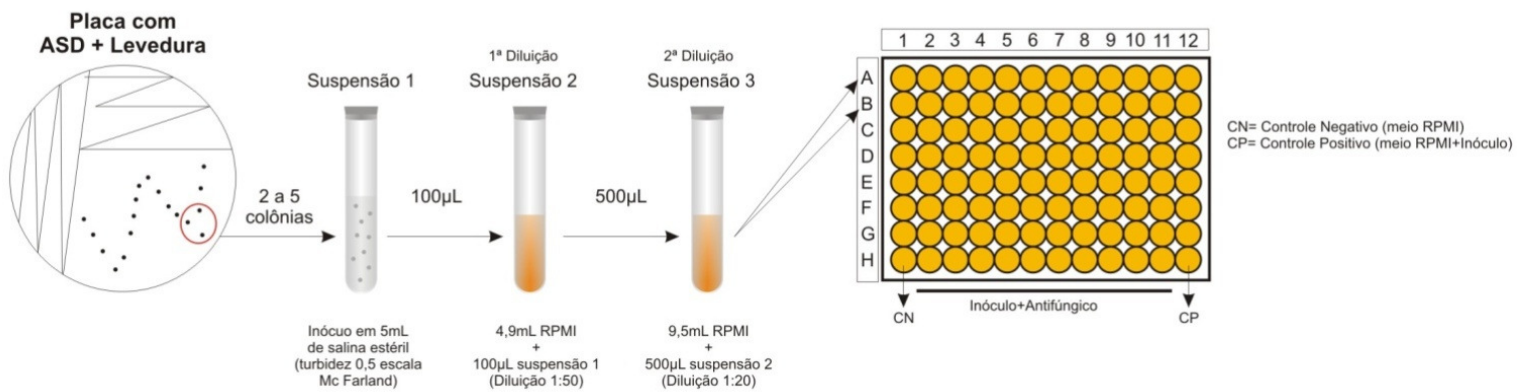


Figura 5 - Desenho esquemático do preparo do inóculo para o teste de microdiluição em caldo destinado a determinação da susceptibilidade de leveduras, segundo documento M27-A2, CLSI, 2002.

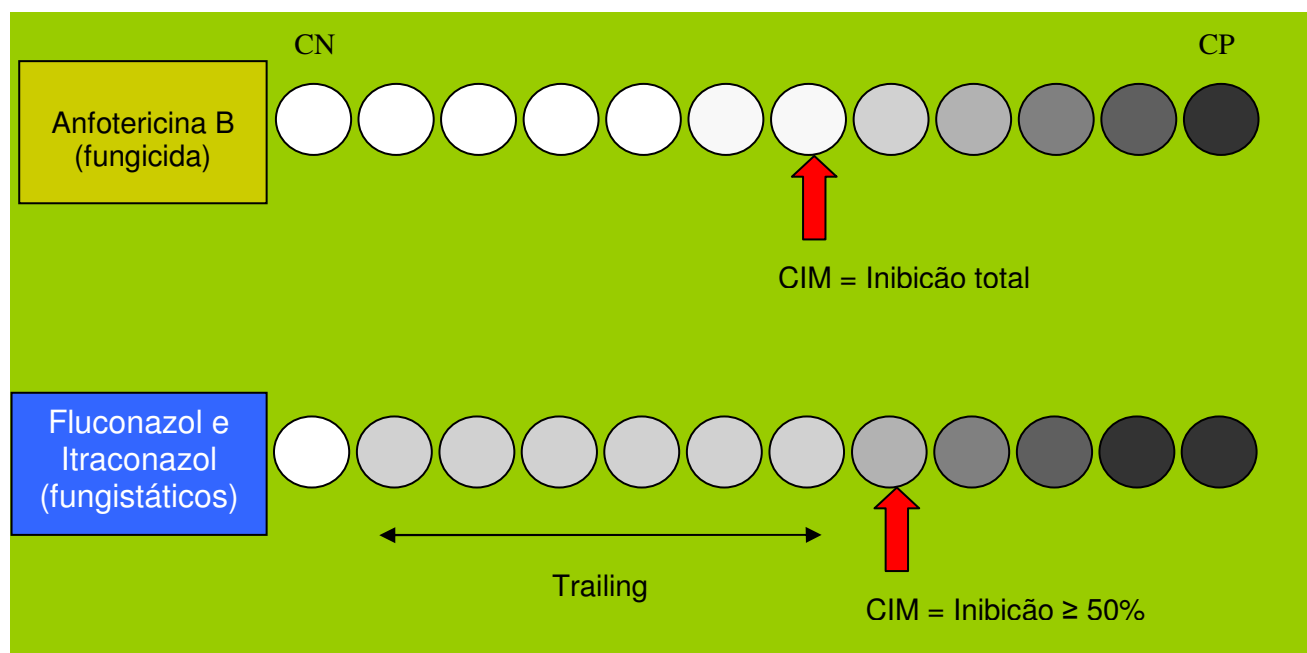


Figura 6 - Desenho esquemático da leitura da Concentração Mínima Inibitória (CIM) para anfotericina B e azóis (fluconazol e itraconazol) pelo método de microdiluição em caldo. CN : controle negativo (controle de esterilidade do meio); CP : controle positivo (controle de crescimento da levedura).

4 RESULTADOS

No período de janeiro de 1998 a dezembro de 2007 foram analisados 114 casos de candidemia identificados pelo isolamento de *Candida* spp em hemocultura.

Dos 114 casos incluídos no estudo, 53 (46,5%) ocorreram em pacientes do sexo feminino e 61 (53,5%) do sexo masculino.

Pacientes pediátricos corresponderam a 48,2% (55/114) e adultos a 51,8% (59/114) dos casos. A idade dos pacientes no dia da coleta da hemocultura variou de 6 dias a 92 anos. Entre os pacientes pediátricos a mediana das idades foi de 36 dias e entre os adultos de 53 anos. A frequência dos casos por faixa etária está descrita na tabela 3. Do total de 55 pacientes pediátricos, 26 (47,3%) tinham até de 28 dias de vida (recém-nascidos), 21 (38,2%) possuíam peso ao nascimento inferior ou igual a 1500g e 29 (52,7%) tinham idade gestacional inferior ou igual a 37 semanas (prematturos). Entre os adultos, a faixa dos pacientes com idade superior a 60 anos abrangeu o maior número de casos (22/59, 37,3%).

Candidemia ocorreu em média 22 dias (mediana de 20 dias) após a admissão hospitalar (variando entre de 0 a 85 dias). O tempo médio entre coleta e a positividade da hemocultura foi de 3 dias.

No momento do diagnóstico da candidemia, 34 (29,8%) pacientes estavam hospitalizados na UTI neonatal, 30 (26,3%) no CTI adulto, 14 (12,3%) na clínica médica, 11 (9,6%) no CTI pediátrico, 9 (7,9%) na clínica cirúrgica I, 7 (6,2%) na clínica pediátrica, 3 (2,6%) na clínica cirúrgica II, 2 (1,8%) na oncologia, 2 (1,8%) na unidade coronariana. Um caso (0,9%) foi registrado no berçário e outro na enfermaria de doenças infecto-parasitárias. Entre os pacientes pediátricos (≤ 12 anos), uma criança estava internada na oncologia e outra com 12 anos no CTI adulto.

As principais doenças de base e comorbidades encontradas neste estudo estão descritas na tabela 4. Um paciente adulto estava infectado pelo HIV. Outro caso de imunodeficiência não relacionada ao HIV foi observado em paciente com 3 anos. Neste estudo não houve caso em que o paciente tenha sido submetido a transplante. Entre os pacientes com doença renal, 21 (18,4%) tinham insuficiência renal aguda (IRA) e 11 (9,6%) insuficiência renal crônica (IRC).

As principais manifestações clínicas apresentadas no dia da coleta da hemocultura descritas pelo corpo clínico nos prontuários dos pacientes foram: febre (72, 63,2% casos), hipotensão (50, 43,9%), taquicardia (44, 38,6%), dispnéia (37, 32,5%), anasarca (24, 21,1%) e diarreia (14, 12,3%). Houve episódios de convulsão em 10 casos (8,8%), destes, 9 eram crianças (4 recém-nascidos).

Todos os pacientes foram submetidos a algum tipo de procedimento invasivo, conforme demonstrado na tabela 4. Entre as condições apresentadas pelos pacientes citam-se o uso prévio de antibióticos (100%), presença de cateter venoso central (82,5%), internação em UTI/CTI (65,8%), uso de bloqueadores H₂ (64,0%), nutrição parenteral (57,2%), colonização prévia (56,1%), ventilação mecânica (52,6%), uso de corticóide (30,7%) e cirurgia abdominal (29,8%).

Um total de 46 (40,4%) pacientes foram submetidos a procedimento cirúrgico até 30 dias antes do episódio de candidemia. Destes, 34 foram cirurgias abdominais, 3 foram ortopédicas, 6 torácicas, uma biópsia de gânglio, um debridamento de escara e outra cirurgia para drenagem de abscesso. Quatro pacientes receberam prótese (3 ortopédicas e outra valvular cardíaca).

Anterior ao episódio de candidemia, pelo menos 78 (68,4%) pacientes já estavam colonizados por *Candida* spp em um ou mais sítios anatômicos. As leveduras estavam presentes na cavidade oral em 38 (33,3%) e em lesões de pele em 13 (11,4%) pacientes. Em 27 (23,7%) pacientes *Candida* spp foi isolada em urocultura e em 24 (21%) culturas de ponta de cateter.

Analisando o hemograma dos doentes, 58 (50,9%) tinham leucocitose, 10 (8,8%) tinham leucopenia, 5 (4,4%) apresentaram neutropenia severa (≤ 500 células/mm³) e plaquetopenia em 50 (43,9%) casos.

Nos dias que precederam os episódios de candidemia, todos os pacientes estavam utilizando antimicrobianos e receberam em média cinco antibióticos cada. Entre esses, os mais utilizados foram: cefalosporinas de terceira e quarta geração em 95 (83,3%) casos, vancomicina em 72 (63,2%), carbapenêmicos em 50 (43,9%), gentamicina em 38 (33,3%), clindamicina em 32 (28,1%), cefalotina em 29 (25,4%) e metronidazol em 25 (21,9%) casos. Oito pacientes (7,0%) estavam em tratamento quimioterápico.

Quanto à etiologia, *Candida albicans* foi o fungo mais frequentemente isolado (47,4%, 54 casos), seguido de *Candida parapsilosis* (32,5%, 37 casos), *Candida tropicalis* (14,0%, 16 casos), *Candida glabrata* (5,3%, 6 casos) e *Candida*

krusei (0,9%, 1 caso). A frequência das espécies de *Candida* isoladas da corrente sanguínea segundo a faixa etária dos pacientes pode ser observada na tabela 5 e figura 7. As cepas de *Candida* não-*albicans* representaram 52,6% (60/114) do total das ocorrências. A distribuição anual do número de isolamento de *C. albicans* e *Candida* não-*albicans* está ilustrada na figura 8.

Candidemia devido a *C. tropicalis* foi significativamente mais prevalente em pacientes com leucemia ($p:0,020$) e com neutropenia ($p\leq 0,001$). Comparado com candidemia devido a *C. albicans*, candidemia por *C. glabrata* é mais provável de ocorrer em pacientes que passaram por cirurgia abdominal ($p:0,039$, 25,9% versus 83,3%).

Segundo a evolução clínica, 68 (59,6%) dos 114 pacientes com candidemia foram a óbito, 36 eram adultos e 32 crianças. A tabela 3 descreve a evolução clínica segundo a faixa etária. Maior mortalidade foi observada entre os RNs (76,9%) e em pacientes com idade superior a 60 anos (81,8%, $p:0,0042$). Vinte e sete enfermos morreram antes ou no dia do isolamento do agente, 7 foram a óbito em até 3 dias da hemocultura positiva, 8 com até 7 dias, 26 morreram com 15 dias ou mais após hemocultura positiva. A frequência de óbito segundo faixa etária e agente etiológico envolvido está ilustrada nas figuras 9 e 10.

Candida albicans foi isolada em 47,1% (32/68) dos enfermos que evoluíram a óbito, *C. parapsilosis* 29,4% (20/68), *C. tropicalis* 16,2% (11/68) e *C. glabrata* 7,4% (5/68). O único paciente em que foi isolado *C. krusei* sobreviveu ao episódio de candidemia. Entre os pacientes adultos, destacou-se o número de óbitos relacionados com *C. albicans* quando comparados com as outras espécies. Dos 25 pacientes em que este agente foi isolado, 18 evoluíram a óbito (72,0%, $p:0,032$). Entre os pacientes pediátricos observou-se que dos 17 casos de candidemia em que foi isolado *C. parapsilosis* 13 foram a óbito (76,5%) e nos casos envolvendo *C. albicans* 48,3% (14/29) morreram. Segundo o setor de internação, 82,4% (28/32) dos pacientes que estavam internados na UTI neonatal evoluíram a óbito, o mesmo ocorreu com 77,8% (7/9) dos enfermos que estavam hospitalizados na CCI, 76,7% (23/30) dos casos do CTI adulto, 35,7% (5/14) da clínica médica, 33,3% (1/3) da CCII, 28,6% (2/7) da clínica pediátrica, CTI pediátrico 18,2% (2/11) ($p: 0,0002$).

Um total de 81 pacientes (71,1%) recebeu tratamento antifúngico sistêmico, destes, 47 (58%) morreram. Entre os 33 pacientes não tratados, 21 (63,8%) foram a óbito ($p: 0,6$). Analisando os pacientes tratados (81/114), 49 (60,5%) iniciaram

tratamento antes do resultado positivo da hemocultura (tratamento empírico; 24 pacientes foram tratados antes da obtenção da amostra de sangue e 25 receberam antifúngico no período entre a coleta e a positividade da hemocultura). Os outros 32 enfermos receberam tratamento antifúngico após o diagnóstico de candidemia (19 iniciaram tratamento no mesmo dia em que a hemocultura positivou, 5 passado um dia, outros 4 passado 2 dias; os restantes (n:4) foram tratados após 4, 7, 13 e 25 dias da hemocultura positiva). Dos 49 pacientes que foram tratados antes do isolamento do agente (tratamento prévio/tratamento empírico), 31 (63,3%) foram a óbito e entre os 32 tratados após a detecção da levedura, 16 (50%) morreram (p: 0,3).

Dos 33 (28,9%) pacientes que não receberam antifúngico, 18 (54,6%) foram a óbito antes ou no dia em que a hemocultura positivou. Em 8 casos não foi encontrado laudo de candidemia no prontuário, em 2 o tratamento foi restrito à retirada do cateter (provável fonte de infecção), em 3 casos houve relato de infecção da corrente sanguínea mas optou-se por não tratar (um evoluiu a óbito), em 1 caso o resultado do exame foi liberado após o óbito em outro o resultado foi liberado 4 dias antes do óbito mas foi anexado ao prontuário após a morte.

Analisando os 27 (23,7%) pacientes que morreram antes do diagnóstico de candidemia, 18 (66,7%) não haviam recebido tratamento antifúngico. Desta forma a frequência de óbito antes da positividade da hemocultura foi cerca de 3 vezes maior entre os pacientes que não trataram do que os que receberam tratamento entre a coleta e o isolamento do agente (razão de prevalência: 3,1; $p \leq 0,0001$).

Entre os pacientes tratados (81/114), o fluconazol foi a droga de primeira escolha em 79,0% (64/81) dos casos e anfotericina B em 21%(17/81). O fluconazol foi mantido até o final do tratamento de 35 pacientes. Não houve mudança de droga para os pacientes que iniciaram o tratamento com anfotericina B. Houve troca de antifúngico em 29 casos, sendo a mudança mais freqüente (27/29) a de fluconazol por anfotericina B. Nos outros dois casos o tratamento foi iniciado com fluconazol, realizou-se a troca por anfotericina B e posteriormente retomou-se o uso do fluconazol. O tempo médio de tratamento com anfotericina B foi de 17 dias (variando de 2 a 36 dias) e com fluconazol de 12 dias (variando de 1 a 66 dias).

Dos 24 pacientes que iniciaram tratamento previamente à coleta da hemocultura, 21 receberam o fluconazol como droga de escolha e 3 receberam anfotericina B. Tratamento antifúngico empírico precedente à confirmação

laboratorial da candidemia foi introduzido nos setores: CTI adulto (8 casos), UTI neonatal (7 casos), CTI pediátrico (3 casos), clínica médica (3 casos), clínica pediátrica (1 caso), unidade coronariana (1 caso) e clínica de doenças infecto-parasitárias (1 caso).

Não foi observada uma padronização na dosagem de fluconazol para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos. A maioria dos adultos tratados com fluconazol (20/29) recebeu uma dose de 200mg por dia (variando de 100mg a 400mg). Entre os pacientes tratados com fluconazol e internados na UTIneo (21/34), a dose habitual de fluconazol foi de 6mg/Kg por dia (11/21, variação de 4 a 8mg/Kg/dia). Outras 20 crianças tratadas com fluconazol receberam diferentes doses do antifúngico, sendo a dosagem mais comum a de 6mg/Kg/dia (8 casos). Os pacientes adultos que foram tratados com anfotericina B receberam diferentes doses da droga e os pediátricos utilizaram doses diárias de 0,5 a 1,0 mg/Kg/dia (18 receberam 1mg/Kg/dia e 8 usaram 0,5mg/Kg/dia). Não foi considerada estatisticamente significativa a diferença entre a mortalidade segundo a droga utilizada e dose de antifúngico.

Foi realizado teste de susceptibilidade frente a três drogas antifúngicas sistêmicas em 103 isolados de *Candida*. A tabela 6 mostra as variações das CIM segundo as espécies e classifica como S (sensível), SDD (sensível dose dependente) e R (resistente). As espécies com menor susceptibilidade estão destacadas na tabela 7.

A resistência ao fluconazol ocorreu somente em um caso no qual o agente envolvido foi *C. krusei* e em outro caso foi isolada uma *C. glabrata* classificada como SDD (94,2% de todas as espécies apresentaram $CIM \leq 2 \mu\text{g/mL}$). A maioria das cepas de *C. albicans* (42/46, 91,3%), *C. parapsilosis* (22/35, 62,9%) e *C. tropicalis* (10/15, 66,7%) resultaram em $CIM \leq 0,5 \mu\text{g/mL}$. Se estendermos o CIM para $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ veremos que 100% das *C. albicans* e *C. tropicalis* estavam neste intervalo, assim como 94,3% das *C. parapsilosis*. Entre as espécies de *C. glabrata*, 83,3% das cepas resultaram em $CIM \geq 2 \mu\text{g/mL}$ ($p \leq 0,001$).

Resistência ao itraconazol foi observada em um caso (1,0%) e outras 9 cepas foram consideradas SDD (8,7%, $0,25 \leq CIM \leq 0,5 \mu\text{g/mL}$). O restante das leveduras (90,3%, 93/103) apresentaram $CIM \leq 0,125 \mu\text{g/mL}$ (sensível). Considerando a $CIM \leq 0,125 \mu\text{g/mL}$, 97,8% das cepas de *C. albicans* ficaram nesta faixa, bem como 93,3%

das *C. tropicalis* e 88,6% das *C. parapsilosis*, contrapondo com 33,3% dos isolados de *C. glabrata* ($p \leq 0,001$).

Todos os isolados apresentaram CIM ≤ 1 $\mu\text{g/mL}$ para anfotericina B, (66,7% CIM $\leq 0,5$ $\mu\text{g/mL}$, 33,3% $0,5 > \text{CIM} \leq 1$ $\mu\text{g/mL}$) sendo considerados sensíveis (tabela 6). Considerando as CIMs de acordo com as espécies, verificou-se que quando analisamos a frequência de cepas com CIM $\leq 0,5$ $\mu\text{g/mL}$ 91,4% das *C. albicans* ficam neste intervalo, seguido de 70,3% das *C. parapsilosis*, 53,3% das *C. tropicalis* e 33,3% das *C. glabrata*.

Tabela 3 - Relação entre a frequência de casos e número de óbitos segundo a faixa etária de pacientes com candidemia internados no HU-UFMS entre 1998-2007.

Faixa de idade	Número total de casos (% total)	Número de óbitos (% faixa)	Número de sobreviventes (% faixa)
0 – 28 dias	26 (22,8%)	20 (76,9%)*	6 (23,1%)
29 dias – ≤1 ano	16 (14,0%)	9 (56,3%)	7 (43,8%)
> 1 ano – ≤12 anos	13 (11,4%)	3 (23,1%)	10 (76,9%)
>12 – ≤ 25 anos	8 (7,0%)	4 (50,0%)	4 (50,0%)
>25 - ≤ 40 anos	10 (8,8%)	3 (30,0%)	7 (70,0%)
> 40 - ≤ 60 anos	19 (16,7%)	11 (57,9%)	8 (42,1%)
> 60 anos	22 (19,3%)	18 (81,8%)*	4 (18,2%)
Total	114 (100%)	68 (59,6%)	46 (40,4%)

. * p: 0,0042

Tabela 4 - Dados demográficos, clínicos e condições de risco relacionadas a episódios de candidemia ocorridos em pacientes internados no HU-UFMS, 1998-2007.

<i>Variável</i>	<i>Número de casos n: 114 (%)</i>	<i>C.albicans n: 54 (%)</i>	<i>C.parapsilosis n: 37 (%)</i>	<i>C.tropicalis n: 16 (%)</i>	<i>C.glabrata n: 6 (%)</i>	<i>p</i>
Mediana da idade adulta (variação anos)	53 (15-92)	60 (18-87)	39 (18-82)	60 (31-88)	45 (15-92)	
Mediana da idade crianças (variação dias)	36 (6-4482)	36 (10-4482)	24 (10-2985)	42(6-4366)	48 (48-48)	
Idade ≤ 1 ano	42 (36,8)	20 (37)	15 (40,5)	6 (37,5)	1 (16,6)	0,726
Idade ≤ 28 dias	26 (22,8)	13(24,1)	10 (27,0)	3 (18,8)	-	0,620
Idade > 60 anos	22 (19,3)	11 (20,4)	5 (13,5)	4 (25,0)	2 (33,3)	0,705
Mediana dos dias entre internação-candidemia	20(0-85)	20 (0-57)	16 (0-85)	19 (2-45)	44 (16-47)	
Óbito geral	68 (59,6)	32 (59,3)	20 (54,1)	11 (68,8)	5 (83,3)	0,418
Óbito entre adultos	36 (61,0)	18 (33,3)	7 (18,9)	7 (43,8)	4 (66,7)	0,032*
Óbito entre crianças	32 (58,2)	14 (25,9)	13 (35,1)	4 (25,0)	1 (16,7)	0,229
Óbito entre RNs	20 (76,9)	9 (16,7)	9 (24,3)	2 (12,5)	-	0,685
Doenças de base						
Doença pulmonar	59 (51,8)	25 (46,3)	22 (59,5)	10 (62,5)	2 (33,3)	0,386
Doença renal	35 (30,7)	16 (29,6)	14 (37,8)	2 (12,5)	3 (50,0)	0,298
Doença gastrointestinal	29 (25,4)	14 (25,9)	7 (18,9)	4 (25,0)	4 (66,7)	0,161
Câncer	16 (14,0)	6 (11,1)	3 (8,1)	7 (43,8)	-	0,007*
Tumor sólido	9 (7,9)	4 (7,4)	2 (5,4)	3 (18,8)	-	0,474
Leucemia	7 (6,1)	2 (3,7)	1 (2,7)	4 (25,0)	-	0,020*
Doença cardíaca	13 (11,4)	6 (11,1)	5 (13,5)	1 (6,3)	-	0,058
Diabetes	10 (8,8)	8 (14,8)	2 (5,4)	-	-	0,267
Doença hepática	10 (8,8)	4 (7,4)	3 (8,1)	2 (12,5)	1 (16,7)	0,911
Doença neurológica	5 (4,4)	2 (3,7)	3 (8,1)	-	-	0,674
Fatores de risco						
Cateter venoso central	94 (82,5)	48 (88,9)	26 (70,3)	13 (81,3)	6 (100,0)	0,144
Sonda naso/orogástrica	87 (76,3)	44 (81,5)	26 (70,3)	12 (75,0)	5 (83,3)	0,292
Transfusão	86 (75,4)	42 (77,8)	28 (75,7)	12 (75,0)	4 (66,7)	0,481
Internação UTI/CTI	75 (65,8)	37 (68,5)	22 (59,5)	10 (62,5)	5 (83,3)	0,689
Anti-ácidos estomacais	73 (64,0)	33 (61,1)	24 (64,9)	11 (68,8)	5 (83,3)	0,539
Nutrição Parenteral	66 (57,9)	32 (59,3)	18 (48,6)	10 (62,5)	6 (100,0)	0,125
Colonização prévia	78 (68,4)	40 (74,1)	23 (62,2%)	10 (62,5%)	4 (66,7%)	0,699
ITU fúngica	27(23,7)	12 (22,2)	7 (18,9)	5 (31,3)	3 (50,0)	0,456
Ventilação mecânica	60 (52,6)	26 (48,1)	22 (59,5)	8 (50,0)	4 (66,7)	0,599
Sonda vesical	50 (43,9)	23 (42,6)	16 (43,2)	7 (43,8)	4 (66,7)	0,719
Cirurgia	46 (40,4)	22 (40,7)	16 (43,2)	3 (18,8)	5 (83,3)	0,074
Cirurgia abdominal	34 (29,8)	14 (25,9)	11 (29,7)	3 (18,8)	5 (83,3)	0,039*
Hospitalização prévia	43 (37,7)	18 (33,3)	16 (43,2)	6 (37,5)	2 (33,3)	0,623
Corticóide	35 (30,7)	22 (40,7)	8 (21,6)	4 (25,0)	1 (16,7)	0,264
Tratamento prévio com antifúngicos	24 (21,9)	9 (18,5)	9 (24,3)	4 (25)	2 (33,3)	0,768
Dreno	22 (19,3)	11(20,4)	6 (16,2)	3 (18,8)	2 (33,3)	0,867
Diálise	16 (14,0)	5 (9,3)	8 (21,6)	2 (12,5)	1 (16,7)	0,555
Traqueostomia	19 (16,7)	7 (13,0)	9 (24,3)	3 (18,8)	-	0,471
Quimioterapia	8 (7,0)	3 (5,6)	1 (2,7)	4 (25,0)	-	0,046
Imunossupressão	9 (7,9)	2 (3,7)	3 (8,1)	3 (18,8)	-	0,003*
Plaquetopenia	50 (43,9)	19 (35,2)	16 (43,2)	11 (68,8)	3 (50,0)	0,133
Leucocitose	58 (50,9)	35 (64,8)	14 (37,8)	6 (37,5)	3 (50,0)	0,063
Leucopenia	10 (8,8)	2 (3,7)	4 (10,8)	3 (18,8)	-	0,005*
Neutropenia	5 (4,4)	1 (1,9)	-	4 (25,0)	-	≤0,001*

Obs: Não foi listado 1 caso de *C. krusei*

Tabela 5 - Frequência de espécies de *Candida* isoladas da corrente sanguínea segundo a faixa etária de pacientes internados no HU-UFMS, 1998-2007.

Espécies	% (n) de casos totais	% (n) casos pacientes recém-nascidos	% (n) casos pacientes >28 dias- ≤ 1 ano	% (n) casos pacientes >1-12 anos	% (n) casos pacientes > 12 anos (adultos)
<i>C. albicans</i>	47,4 (54)	50 (13)	43, 8 (7)	69,2 (9)	42,4 (25)
<i>C. parapsilosis</i>	32,5 (37)	38,5 (10)	31,3 (5)	15,4 (2)	33,9 (20)
<i>C. tropicalis</i>	14,0 (16)	11,5 (3)	18, 8 (3)	7,7 (1)	15,3 (9)
<i>C. glabrata</i>	5,3 (6)	-	6,3 (1)	-	8,5 (5)
<i>C. krusei</i>	0,9 (1)	-	-	7,7 (1)	-
Total	100 (114)	100 (26)	100 (16)	100 (13)	100 (59)

Tabela 6 - Perfil de susceptibilidade *in vitro* frente aos antifúngicos de *Candida* spp isoladas de pacientes internados no HU-UFMS de janeiro de 1998 a dezembro de 2007.

Espécie	n	Antifúngico	Varição CIM (µg/mL)	Sensível n (%)	SDD n (%)	Resistência n (%)
<i>C. albicans</i>	46	Anfotericina B	0,125- 2	46 (100)	-	-
		Fluconazol	0,125 - 2	46 (100)	-	-
		Itraconazol	0,015 - 0,25	45 (97,8)	1 (2,2)	-
<i>C. parapsilosis</i>	35	Anfotericina B	0,25 - 1	35 (100)	-	-
		Fluconazol	0,125 - 8	35 (100)	-	-
		Itraconazol	0,03 - 0,5	31 (89,7)	4 (10,3)	-
<i>C. tropicalis</i>	15	Anfotericina B	0,25 - 1	15 (100)	-	-
		Fluconazol	0,125 - 2	15 (100)	-	-
		Itraconazol	0,015- 0,25	14 (93,8)	1 (6,2)	-
<i>C. glabrata</i>	6	Anfotericina B	0,5 - 1	6 (100)	-	-
		Fluconazol	0,25 - 16	5 (83,3)	1 (16,7)	-
		Itraconazol	0,06 - 1	2 (33,3)	3 (50,0)	1(16,7)
<i>C. krusei</i>	1	Anfotericina B	1	1 (100)	-	-
		Fluconazol	32	-	1(100)*	-
		Itraconazol	0,125	1 (100)	-	-
Total	103					

*As espécies de *C. krusei* são intrinsecamente resistentes *in vivo* ao fluconazol, independente da CIM.

Tabela 7 - Perfil de susceptibilidade *in vitro* das leveduras com menor sensibilidade isoladas como agentes de candidemia, HU-UFMS 1998 - 2007.

Espécie	Antifúngico	CIM ($\mu\text{g/mL}$)	Classificação	Idade (anos)	Evolução
<i>C. parapsilosis</i>	Anfotericina B	0,5	Sensível	25	alta
	Fluconazol	4	Sensível		
	Itraconazol	0,25	Sensível Dose Dependente		
<i>C. parapsilosis</i>	Anfotericina B	1	Sensível	24	alta
	Fluconazol	8	Sensível		
	Itraconazol	0,12	Sensível		
<i>C. glabrata</i>	Anfotericina B	1	Sensível	96	óbito
	Fluconazol	8	Sensível		
	Itraconazol	0,5	Sensível Dose Dependente		
<i>C. glabrata</i>	Anfotericina B	1	Sensível	15	óbito
	Fluconazol	8	Sensível		
	Itraconazol	1	Resistente		
<i>C. glabrata</i>	Anfotericina B	1	Sensível	30	óbito
	Fluconazol	16	Sensível Dose Dependente		
	Itraconazol	0,5	Sensível Dose Dependente		
<i>C. krusei</i>	Anfotericina B	1	Sensível	3	alta
	Fluconazol	32	Sensível Dose Dependente		
	Itraconazol	0,12	Sensível		

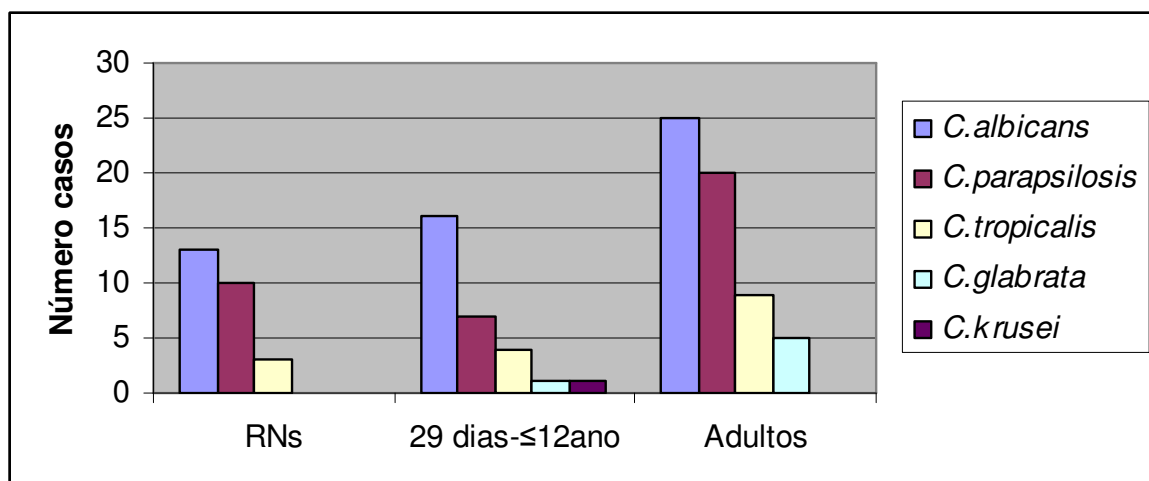


Figura 7 - Distribuição dos casos (n:144) de candidemia segundo os agentes etiológicos e faixa etária de pacientes internados HU-UFMS ,1998-2007.

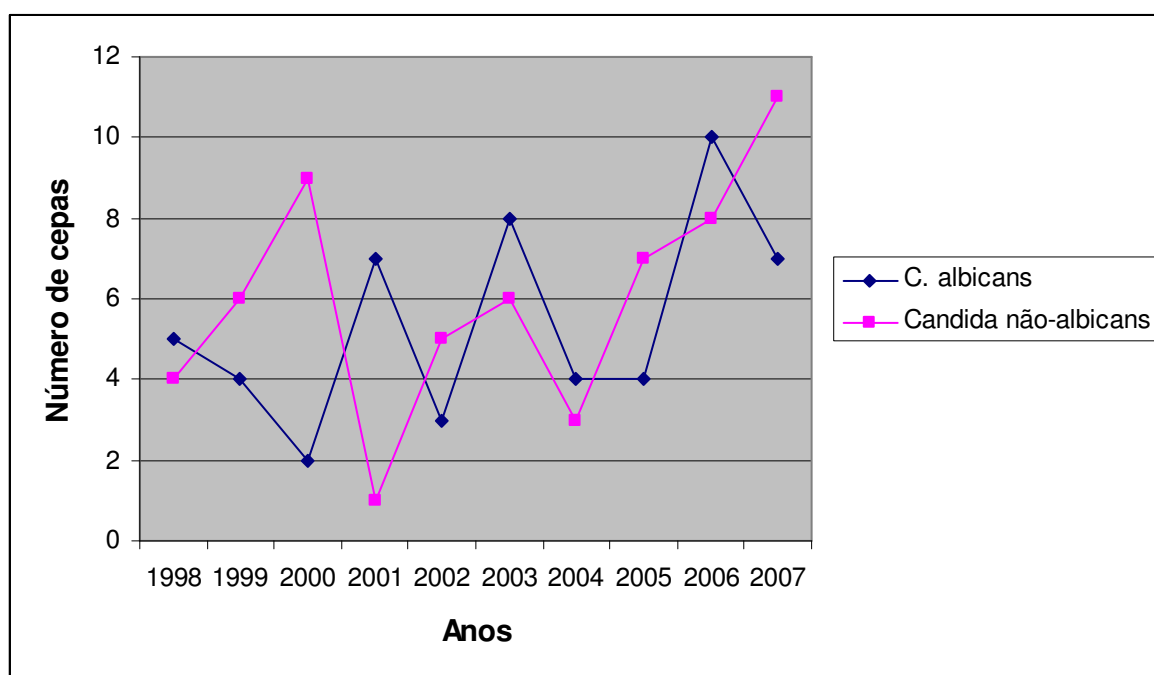


Figura 8 - Frequência anual de *Candida albicans* e *Candida não albicans* isoladas da corrente sanguínea de pacientes internados no HU-UFMS entre 1998-2007.

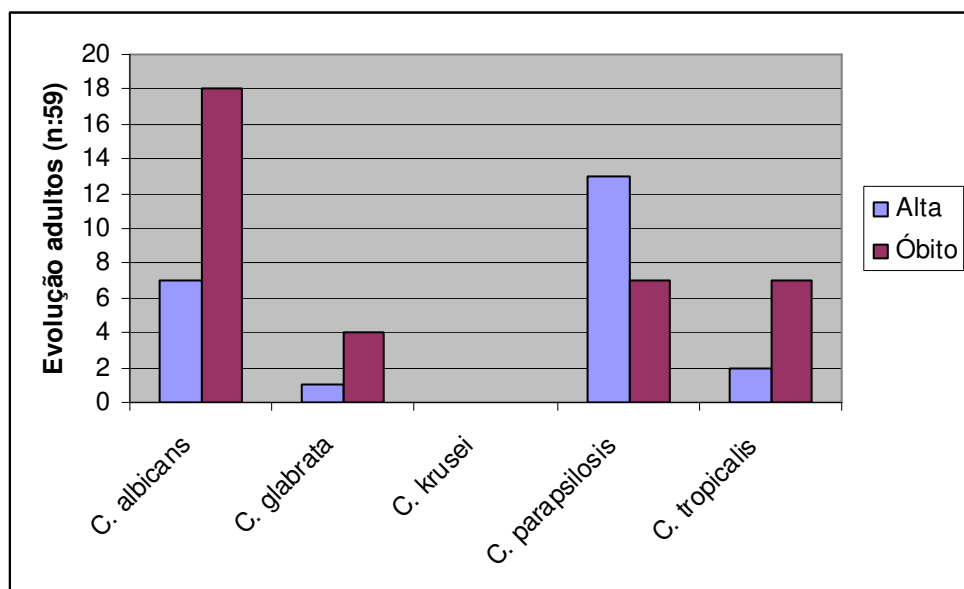


Figura 9 - Evolução clínica de pacientes adultos segundo a espécie responsável pela candidemia em internados no HU-UFM, 1998-2007.

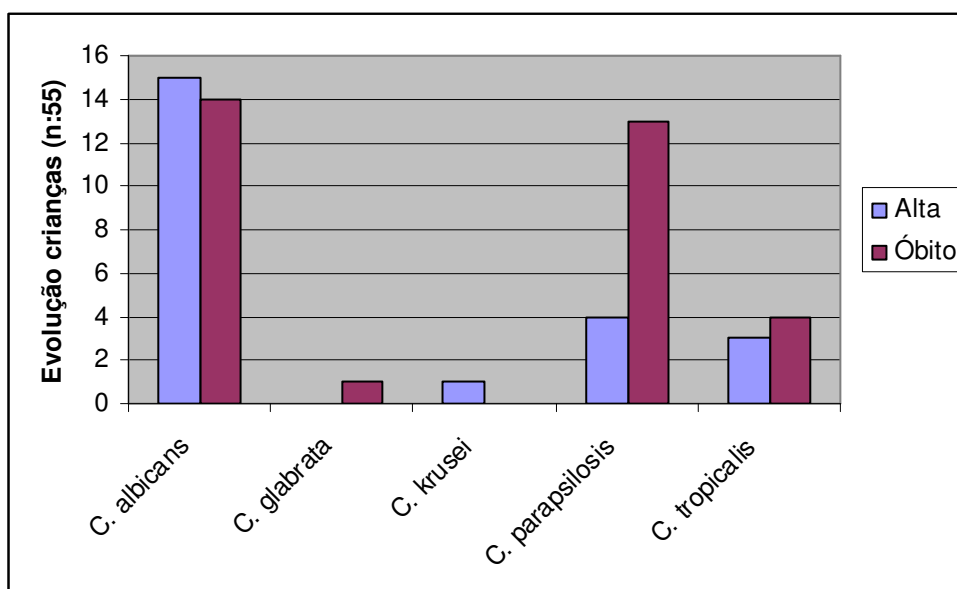


Figura 10 - Evolução clínica de pacientes pediátricos (≤ 12 anos) segundo a espécie responsável pela candidemia em internados no HU-UFM, 1998-2007.

5 DISCUSSÃO

Candida spp são os agentes mais frequentes de infecções fúngicas em todo o mundo (ASMUNDSDOTTIR *et al.*, 2002; PAPPAS *et al.*, 2004; ARENDRUP *et al.*, 2005; HORN *et al.*, 2007; PFALLER; DIEKEMA, 2007). O aumento na sua incidência como patógeno hospitalar tem acompanhado o crescente número de pacientes imunocomprometidos submetidos a condições de risco predisponentes como quebra das barreiras anatômicas e a supressão da microbiota em favorecimento do aumento da população microrganismos oportunistas (LACAZ *et al.*, 2002; MARTIN *et al.*, 2003; GALBAN; MARISCAL, 2006).

No presente estudo não foi observada diferença significativa na distribuição da frequência dos casos de candidemias quanto ao sexo, corroborando com outros estudos que relatam que cerca da metade dos episódios ocorre em pacientes do sexo masculino e outra do feminino (PAPPAS *et al.*, 2003; MORRELL *et al.*, 2005; COLOMBO *et al.*, 2006). Este fato difere dos resultados encontrados por Rennert *et al.* (2000) e Péman *et al.* (2002) onde foi maior a ocorrência de candidemia em homens adultos (62% e 66,7% respectivamente).

Foi observada alta proporção de pacientes pediátricos entre aqueles que apresentaram ICS por *Candida* (48,2%) se comparado com outras séries publicadas em 2006 por Colombo *et al.* (32%) e em 2003 por Pappas *et al.* (9%). Frequências similares (40%) foram observadas por França *et al.* (2008) em um hospital universitário da cidade de Curitiba e por Pasqualotto *et al.* (2005) no Rio Grande do Sul (40,8% dos casos ocorreram em pacientes pediátricos). A diferença na frequência de casos segundo a faixa etária pode ser explicada pelas variações de especialidades dos hospitais envolvidos.

Do total dos casos, 36,8% ocorreram em crianças com idade igual ou inferior a 1 ano, valor esse superior ao encontrado em estudo envolvendo 11 hospitais universitários brasileiros (21%)(COLOMBO *et al.*, 2006). Por outro lado foi inferior ao descrito na região Sul do Brasil onde se obteve 52% (COLOMBO *et al.*, 2006; FRANCA *et al.*, 2008). Faz-se importante destacar no presente estudo que entre os pacientes pediátricos, muitos eram recém-nascidos (47,3%) e prematuros (52,7%), o que pode justificar a mediana das idades entre os pacientes pediátricos de 36 dias. Em recente estudo realizado em Mato Grosso do Sul por Chang *et al.* (2008), entre

43 pacientes pediátricos com candidemia 20 (46,5%) eram RNs e 24 (55,8%) prematuros. Entre esses, 19 tinham peso inferior a 1500 gramas ao nascimento. A elevada incidência de ICS por *Candida* em crianças com menor idade gestacional e baixo peso ao nascer já foi relatada por outros autores (SAIMAN *et al.*, 2001; LOPEZ SASTRE *et al.*, 2003; PAPPAS *et al.*, 2003; BENJAMIN *et al.*, 2006; FRIDKIN *et al.*, 2006; XAVIER *et al.*, 2008). Baseado em estudos prévios costuma-se inferir que a incidência de candidemia entre RNs é inversamente proporcional à idade gestacional e ao peso ao nascimento (BENJAMIN *et al.*, 2003; HAQUE *et al.*, 2004; FRIDKIN *et al.*, 2006; MANZONI; FARINA; GALLETTO *et al.*, 2007).

A mediana de idades entre os pacientes adultos foi de 53 anos, sendo que a maioria dos casos de ICS ocorreu naqueles com idade superior a 60 anos (37,3%). Faixa etária essa também destacada por vários autores (COLOMBO *et al.*, 1999; LELEU *et al.*, 2002; HAJJEH *et al.*, 2004; CHENG *et al.*, 2005; COLOMBO *et al.*, 2006; FRANCA *et al.*, 2008). Acredita-se que a razão para a maior frequência dos casos ocorrer em pacientes com idades extremas (RNs e idosos) pode ser atribuída à imaturidade e/ou fragilidade do sistema imune e do organismo como um todo, além da necessidade de intervenções médicas mais agressivas nesses pacientes (KALTENBACH *et al.*, 2002; COLOMBO; GUIMARAES, 2003; ALMIRANTE *et al.*, 2005; FRIDKIN *et al.*, 2006; GALBAN; MARISCAL, 2006).

Este aspecto também foi comentado por Almirante *et al.* (2005) em um estudo envolvendo 341 casos de ICS por *Candida* spp entre 2002 e 2003, ocorridos em 14 hospitais de Barcelona. Neste trabalho, a incidência entre crianças com idade inferior a 1 ano e idosos com idade superior a 65 anos foi cerca de 9 e 3 vezes maior, respectivamente, se comparado com o total dos casos.

Candidemia foi geralmente uma complicação tardia durante o período de internação, ocorrendo em média, 22 dias (mediana de 20 dias) após a admissão hospitalar (variando entre de 0 a 85 dias). Outras investigações também afirmam que as ICS por *Candida* spp ocorrem na maioria das vezes em pacientes que já estão internados por um período prolongado, em média 20 dias após internação (GUDLAUGSSON *et al.*, 2003; ALMIRANTE *et al.*, 2005). Leleu *et al.* (2002) verificaram que pacientes internados em unidades intensivas são mais expostos à fatores de risco que aumentam cerca de duas vezes o período de internação e o risco relativo de morte se comparado com grupo controle ($p=0,001$).

Em geral, as doenças de base e condições de risco identificadas neste estudo foram similares a outros relatos documentados na América Latina, Europa e EUA (PEMAN *et al.*, 2002; TORTORANO *et al.*, 2002; HAJJEH *et al.*, 2004; FRANCA *et al.*, 2008). Entre as condições de risco apresentadas pelos pacientes destacaram-se: o uso de antibióticos prévios (100%), presença de cateter venoso central (82,5%), internação em UTI/CTI (65,8%), uso de bloqueadores H₂ (64%), uso de nutrição parenteral (57,2%), colonização prévia por cepas de *Candida* spp (56,1%), uso de ventilação mecânica (52,6%) e realização de cirurgia abdominal (29,8%).

Neste estudo, a classe de antibiótico mais utilizada foi a das cefalosporinas de terceira e quarta geração. Numerosos relatos têm considerado esses antibióticos como importante fator de risco para candidemia por ocasionarem alterações na microbiota dos pacientes suprimindo a população de bactérias em favorecimento da proliferação fúngica, principalmente *C. albicans* e *C. parapsilosis* (SAIMAN *et al.*, 2001; COLOMBO; GUIMARAES, 2003; HUANG; WANG, 2003; BENJAMIN *et al.*, 2006; GALBAN; MARISCAL, 2006; FRANCA *et al.*, 2008; COTTEN *et al.*, 2009). Segundo alguns autores o uso de antibióticos potentes como vancomicina e os carbapenêmicos estão relacionados à ICS por espécies de CNA, pois as mesmas, ao contrário da *C. albicans*, necessitam de uma maior supressão da microbiota bacteriana para sua proliferação no hospedeiro (WINGARD *et al.*, 1991; KRCMERY *et al.*, 1999; VISCOLI *et al.*, 1999; MARR *et al.*, 2000; REX *et al.*, 2000; SAFDAR *et al.*, 2001; HOPE *et al.*, 2002; KRCMERY; BARNES, 2002; LIN *et al.*, 2005; HAUTALA *et al.*, 2007).

No que diz respeito à utilização de cateter, dados da literatura referem que as leveduras podem ser a primeira causa de infecção neste tipo de dispositivo intravascular (GIUSIANO *et al.*, 2006). Cerca de 5 a 37% das candidemias tem como foco de infecção o cateter venoso central (DIMICK *et al.*, 2001; SEIFERT *et al.*, 2003) o que corrobora com os dados desta pesquisa onde em 21% dos casos foi isolada levedura em cultura de ponta de cateter. Embora não se tenha parâmetros para sustentar a associação entre as leveduras isoladas em culturas de ponta de cateter e as encontradas na corrente sanguínea, foi evidente que um número significativo (82,5%) de pacientes utilizou esse dispositivo intravascular neste estudo. Com intuito de melhorar a resposta terapêutica aos antifúngicos nos casos de candidemia, têm sido sugerido a pronta retirada do cateter após o diagnóstico de candidemia (KARLOWICZ *et al.*, 2000; RAAD *et al.*, 2004; PAPPAS *et al.*, 2009).

Não foi possível avaliar esta informação neste trabalho devido a escassez de dados nos prontuários médicos.

Com relação à unidade de internação dos pacientes, na presente investigação 65,7% estavam internados em unidades de terapia intensiva. Sob este prisma, outros autores também têm relatado que enfermos internados em CTI e/ou UTI constituem população de risco para a ocorrência de candidemia pela alta incidência com que são acometidos (RANGEL-FRAUSTO *et al.*, 1999; BLUMBERG *et al.*, 2001; AL-JASSER; ELKHIZZI, 2004; COLOMBO *et al.*, 2007). Rangel-Frausto *et al.* (1999) verificaram alta taxa de incidência de ICS devido a *Candida* spp entre pacientes internados em CTI (9,8/1.000 admissões) e em UTI neonatal (12,3/1.000 admissões). Ainda sob o mesmo contexto, Luzzati *et al.* (2000) observaram que em sua casuística mais de dois terços dos pacientes com ICS por *Candida* estavam internados em CTI/UTI. Evidências demonstram que a gravidade do caso, a utilização de procedimentos médicos invasivos e o amplo uso de antibióticos podem justificar a maior frequência de isolamento nestes pacientes críticos (OSTROSKY-ZEICHNER, 2003; FRIDKIN *et al.*, 2006; PICAZO *et al.*, 2008).

Outro fato relevante foi a grande frequência (64%) na utilização de antiácidos estomacais (bloqueadores H₂ e inibidores da bomba de prótons). A utilização de bloqueadores H₂ surge como novo fator de risco tanto entre crianças como adultos, pois aumentam o pH estomacal e tornam mais favorável a colonização deste sítio por leveduras (SAIMAN *et al.*, 2000; PASQUALOTTO *et al.*, 2005). Em estudo brasileiro 57% dos pacientes com infecção hematogênica por *Candida* utilizaram esse tipo de droga (FRANCA *et al.*, 2008)

Quanto ao uso de nutrição parenteral, se observa que por ocasião do isolamento da *Candida* spp da corrente sanguínea 57,2% dos pacientes estavam recebendo este tipo de alimentação. Alguns autores relatam a associação entre o uso de nutrição parenteral (principalmente as soluções glicosadas) com a formação de biofilmes nos cateteres por espécies de *Candida*, sendo significativamente mais frequente sua produção entre as cepas de *C. parapsilosis*. Esta capacidade reflete o alto potencial patogênico destes isolados ao causar fungemias relacionadas a cateter de nutrição parenteral (SHIN *et al.*, 2002; KOJIC; DAROUICHE, 2004).

Como já foi dito anteriormente, leveduras do gênero *Candida* podem fazer parte da microbiota transitória em mucosas de pessoas saudáveis (HELJIC *et al.*, 2005). Porém, em se tratando de pacientes debilitados, a colonização prévia por

Candida pode ser um fator de risco importante que precede o episódio de candidíase hematogênica (CHARLES *et al.*, 2005; MANZONI; FARINA; GALLETTTO *et al.*, 2007). Vale lembrar que cerca de 5 a 15% dos pacientes internados já estão colonizados com *Candida* spp à admissão, durante a internação essas leveduras podem chegar a colonizar 60% dos enfermos hospitalizados por longos períodos em unidades de terapia intensiva (EGGIMANN *et al.*, 2003a; CHENG *et al.*, 2006; SINGHI *et al.*, 2008).

Neste estudo foi observado que pelo menos 68,4% dos pacientes estavam colonizados por *Candida* antes do seu isolamento em hemocultura. A existência da translocação destas leveduras presentes principalmente do TGI para corrente sanguínea é reconhecida como a principal fonte endógena de infecção de candidemia (MELLADO *et al.*, 2000; NUCCI; ANAISSIE, 2001; TAYLOR *et al.*, 2003).

Outra condição de risco observada em nossos pacientes foi a utilização de ventilação mecânica em 52,6% dos casos. Segundo a avaliação de alguns autores, a ventilação mecânica constitui um veículo para que as leveduras adentrem na corrente sanguínea e também reflete o estado crítico do paciente (BLUMBERG *et al.*, 2001; PFALLER; DIEKEMA, 2007).

Cerca de 40% dos pacientes avaliados no presente estudo realizaram cirurgia até 30 dias antes do diagnóstico de candidemia, destes, 74% foram submetidos a cirurgia abdominal. Os principais motivos para a realização de cirurgia envolveram doenças no TGI. Investigações revelam a ocorrência de ICS por *Candida* em pacientes submetidos à cirurgia é elevada, constituindo um fator de risco importante principalmente quando envolve o TGI onde a colonização por leveduras é maior (BLUMBERG *et al.*, 2001; LELEU *et al.*, 2002; SWOBODA *et al.*, 2003; COLOMBO *et al.*, 2007; JORDA-MARCOS *et al.*, 2007; MAGILL *et al.*, 2009).

Já está estabelecido na literatura que as manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes com candidemia são inespecíficas onde a febre costuma ser o sinal mais freqüente, presente em cerca de 60-80% dos enfermos (COLOMBO *et al.*, 1999; GOLDANI; MARIO, 2003; SWOBODA *et al.*, 2003; CHENG *et al.*, 2005; MOREIRA-OLIVEIRA *et al.*, 2005; MEAN *et al.*, 2008). A persistência de febre em pacientes mesmo com ampla cobertura com antibióticos, pode ser um indicativo de infecção fúngica. Hipotensão e taquicardia também são sinais verificados nestes pacientes (COLOMBO *et al.*, 1999; ALONSO-VALLE *et al.*, 2003; COLOMBO; GUIMARAES, 2003; CHENG *et al.*, 2005). Lesões de pele e mucosas podem ser

observados em 10% a 15% dos casos (BODEY; LUNA, 1974; MATSUMOTO; NISHIMOTO, 2003). Em relação aos resultados obtidos, podemos observar que as principais manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes foram as mesmas encontradas em casos de sepse: febre (63,2% casos), hipotensão (43,9%), taquicardia (38,6%), dispnéia (32,5%) e anasarca (21,1%) (PERES BOTA *et al.*, 2004; ASMUNDSDOTTIR *et al.*, 2005; MOREIRA-OLIVEIRA *et al.*, 2005; COLOMBO *et al.*, 2006).

Quanto ao agente etiológico, aproximadamente 90% das infecções fúngicas invasivas no ambiente hospitalar têm sido atribuídas a cinco espécies: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. krusei* (PFALLER; DIEKEMA, 2007). As variações nas freqüências das espécies de *Candida* obtidas da corrente sanguínea difere segundo a localização geográfica e população estudada (COLOMBO; GUIMARAES, 2003; PFALLER; DIEKEMA, 2007). No mundo, apesar de *C. albicans* continuar sendo a espécie mais frequentemente isolada como agentes de ICS (30% a 80% das ocorrências), alguns autores descrevem uma tendência para o aumento do número de infecções invasivas por espécies de CNA, com destaque para a importante emergência de *C. glabrata* nos EUA e *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* na América Latina e Europa (SANDVEN, 2000; TORTORANO *et al.*, 2004; COLOMBO *et al.*, 2006; PFALLER; DIEKEMA, 2007; COLOMBO *et al.*, 2008).

Neste estudo podemos observar que *C. albicans* foi a espécie mais frequentemente isolada (54/114, 47,4%), freqüência similar à encontrada por Passos *et al.* (2007) em que 48,5% dos casos de candidemia ocorreram por esta espécie. Maior freqüência de isolamento de *C. albicans* (62%) em ICS foi verificada por Colombo *et al.* (2007) avaliando 4 hospitais terciários de São Paulo e por Asmundsdottir *et al.* (2002) em estudo de 20 anos na Islândia (64 % eram *C. albicans*).

Com base nos resultados apresentados na tabela 5 e figura 7 pode-se concluir que *C. albicans* foi a espécie mais frequentemente isolada tanto entre crianças quanto adultos. Em série norte americana onde foram estudados 1447 casos de candidemia ocorridos em adultos e 144 em crianças verifica-se a mesma afirmação, *C. albicans* foi a espécie mais comum entre adultos e crianças (45% e 49%) (PAPPAS *et al.*, 2003). Entre os 26 neonatos, 13 (50%) tiveram candidemia por *C. albicans*, 10 (38,5%) por *C. parapsilosis* e 3 (11,5%) por *C. tropicalis*.

Freqüência similar foi observada por outros autores (ROILIDES *et al.*, 2004; FRIDKIN *et al.*, 2006).

Especificamente no Brasil, *C. albicans* pode ser encontrada em freqüências que variam de 15% a 59% (média de 41%) do total das candidemias, *C. parapsilosis* de 9,0% a 36,0% (média 25%), *C. tropicalis* de 6,1% a 48,5% (média 20%), *C. glabrata* de 0 a 9,0% (média 4,2) e *C. krusei* 0 a 2,0% (média 0,7%) (NUCCI; SILVEIRA *et al.*, 1998; ANTUNES *et al.*, 2004; BARBERINO *et al.*, 2006; COLOMBO *et al.*, 2006; MEDRANO *et al.*, 2006; PASSOS *et al.*, 2007; CHANG *et al.*, 2008; FRANCA *et al.*, 2008). Alguns estudos se destacaram pela maior freqüência com que determinadas espécies foram isoladas: a maior proporção de *C. glabrata* (9%) em território nacional foi encontrada por Hinrichsen *et al.* (2008) em Recife, elevada freqüência de *C. tropicalis*, 48,5% dos casos de candidemia, foi observada em pacientes com câncer por Nucci *et al.* (1998) e de *C. parapsilosis* (36%) em hospital do nordeste por Medrano *et al.* (2006).

As espécies de CNA foram responsáveis por mais da metade (52,6%) dos casos de candidemia na presente casuística. Segundo a freqüência entre *C. albicans* e *Candida* não-*albicans*, observa-se a semelhança dos resultados obtidos neste estudo com outros nacionais e internacionais nos quais as cepas de CNA foram agentes de mais de 50% do total dos casos (COLOMBO *et al.*, 1999; GODOY *et al.*, 2003; COLOMBO *et al.*, 2006; FRANCA *et al.*, 2008; HORN *et al.*, 2009).

A elevada prevalência de *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* no Brasil e na América do Sul tem sido reportada em outras investigações (COLOMBO *et al.*, 1999; GODOY *et al.*, 2003; ANTUNES *et al.*, 2004; RODERO *et al.*, 2005; COLOMBO *et al.*, 2006; HINRICHSEN *et al.*, 2008). Em contraste com o encontrado nos EUA onde *C. glabrata* é reconhecida como segundo agente mais freqüente nas candidemias, neste estudo esta espécie foi o responsável por somente 5,3% das ocorrências, por outro lado, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* responderam por 46,5% (HAJJEH *et al.*, 2004; PFALLER; DIEKEMA, 2007; COLOMBO *et al.*, 2008). O uso indiscriminado de fluconazol foi apontado como o principal fator determinante da seleção de *C. glabrata* devido à capacidade desta espécie de desenvolver resistência secundária (adquirida) ao ser exposta a este antifúngico (WINGARD, 1994).

Analisando a figura 8, pode-se observar uma tendência ao aumento na freqüência de isolamento de espécies de CNA a partir de 2004, fato que não foi relacionado com o uso de antifúngicos prévios ou ao aumento da freqüência de

isolamento de *C. glabrata*. Em alguns hospitais brasileiros e latino-americanos onde o uso de antifúngicos ainda é limitado devido aos altos custos, não tem sido observado aumento considerável da freqüência de *C. glabrata* (COLOMBO *et al.*, 1999).

Em relação ao agente etiológico e as condições de risco, os presentes dados revelaram significativa associação entre o isolamento de *C. glabrata* e a realização de cirurgia abdominal. Comparando candidemia devido a *C. albicans* e por *C. glabrata*, tem-se que o estabelecimento da infecção devido a *C. glabrata* é mais provável de ocorrer em pacientes que passaram por cirurgia abdominal (p:0,039, 25,9% contra 83,3%). Analisando a tabela 5 e o gráfico 7 também pode-se verificar maior freqüência de isolamento de *C. glabrata* entre pacientes adultos. Em suma, acredita-se que o isolamento de *C. glabrata* em pacientes com mais de 60 anos e naqueles que realizaram cirurgia abdominal pode ser atribuído à maior colonização do TGI nesta idade por *C. albicans* seguido de *C. glabrata* (LOCKART *et al.*, 1999).

Semelhante a outros estudos brasileiros, na presente investigação *C. parapsilosis* é a espécie de CNA mais frequentemente isolada, computando como o segundo agente mais comum nas ICS por *Candida* spp (COLOMBO *et al.*, 1999; COLOMBO; GUIMARAES, 2003; AQUINO *et al.*, 2005; COLOMBO *et al.*, 2006). Estudos realizados na região nordeste do Brasil têm demonstrado maior freqüência desta espécie, sendo encontrada como o principal agente de candidemia, superando *C. albicans* (MEDRANO *et al.*, 2006; HINRICHSSEN *et al.*, 2008).

Na Espanha, Almirante *et al.* (2006) observaram que 51% das candidemias devido a *C. parapsilosis* tiveram associação com cateter. Os autores referem ainda que as populações de risco associadas ao acometimento por esta espécie foram: recém-nascidos, transplantados, pacientes que estavam recebendo nutrição parenteral e previamente tratados com antifúngico, principalmente fluconazol. Em estudo nacional foi relatado que esta espécie foi significativamente mais prevalente que *C. albicans* em pacientes que estavam recebendo nutrição parenteral (COLOMBO *et al.*, 1999).

No Brasil, Brito *et al.* (2006), realizaram um estudo com 282 casos de candidemia a fim de se caracterizar a epidemiologia desta infecção ocasionada por espécies de *C. parapsilosis*. A ICS por *C. parapsilosis* foi associado à neutropenia (p:0,005), uso de cateter venoso central (p:0,005), quimioterapia (p:0,03) e a

presença de cateter venoso central (risco relativo 3,71). Em outro estudo o risco relativo na presença de cateter venoso foi de 3,91 (ABI-SAID *et al.*, 1997).

Neste estudo não foi possível estabelecer associação entre *C. parapsilosis* e fontes exógenas de infecção como nutrição parenteral e cateteres (tabela 4).

Candida tropicalis conjuntamente com *C. parapsilosis* e *C. glabrata* são as três espécies de CNA mais frequentemente isoladas em hemoculturas (COLOMBO *et al.*, 1999; KRCMERY; BARNES, 2002). A emergência de *C. tropicalis* como importante agente etiológico de candidemia tem sido relatada por alguns autores (KRCMERY; BARNES, 2002; GOLDANI; MARIO, 2003; NUCCI; COLOMBO, 2007). No presente estudo, *C. tropicalis* foi a terceira espécie mais isolada. Resultado similar foi obtido em estudo envolvendo outros 6 hospitais universitários (COLOMBO *et al.*, 1999).

Na presente proposta, as candidemias devido a *C. tropicalis* foram significativamente mais prevalentes em pacientes com leucemia ($p:0,020$) e neutropênicos ($p\leq0,001$). Em todos os casos onde foi detectado neutropenia grave (≤ 500 células/mm³) os pacientes estavam em tratamento quimioterápico. Estudos têm demonstrado a predominância de espécies de CNA em pacientes com câncer, com destaque para a *C. tropicalis*. (WINGARD, 1995; NUCCI; SILVEIRA *et al.*, 1998; MULLEN *et al.*, 2003; NUCCI; ANAÏSSIE, 2005; COLOMBO *et al.*, 2006; NUCCI; COLOMBO, 2007).

Comparando com dados nacionais recentes publicados por Colombo *et al.* (2006), pode-se observar a concordância entre os resultados ao afirmar a associação de candidemia devido a *C. tropicalis* à pacientes com câncer e neutropenia ($p: 0,007$ e $p: \leq 0,001$, respectivamente), apesar de a frequência global ser maior de *C. albicans*. Isso vem ao encontro de que a epidemiologia das candidemias em pacientes com câncer no Brasil parece ter se mantido constante com o passar dos anos (NUCCI; SILVEIRA *et al.*, 1998; VELASCO *et al.*, 2000; ANTONIADOU *et al.*, 2003; GOLDANI; MARIO, 2003; COLOMBO *et al.*, 2006).

Analisando independentemente tumor sólido e leucemia, foi observada associação significativa somente entre *C. tropicalis* e leucemia. Wingard em 1995 também verificou maior frequência de *C. tropicalis* entre pacientes com leucemia se comparando com outros com tumor sólido (WINGARD, 1995).

Outro estudo analisou 924 casos de candidemia, destes, 20% foram causados por *C. tropicalis*, caracterizando *C. tropicalis* como o segundo agente mais

isolado em adultos e idosos, e o terceiro entre crianças e neonatos. Foi ainda mais freqüente em pacientes com câncer, neutropenia e diabetes. Esses dados sugerem caráter oportunista desta levedura (NUCCI; COLOMBO, 2007).

Na presente casuística, *C. krusei* foi isolada em somente um caso em que o paciente, devido a uma imunodeficiência primária, já havia utilizado o fluconazol para o tratamento de candidemias repetitivas relacionadas a outros tipos de *Candida*. A utilização deste triazólico provavelmente está associada com a seleção desta espécie no paciente em questão. No âmbito nacional, à semelhança da *C. glabrata*, a freqüência de *C. krusei* é pequena em relação a estudos norte-americanos devido principalmente ao infrequente uso de fluconazol na prática médica (HORN *et al.*, 2009).

Com relação a evolução clínica, a elevada taxa de letalidade global observada neste estudo (59,6%) é semelhante a encontrada por Gudlaugsson *et al.* (2003) e Colombo *et al.* (2007) de 61% (GUDLAUGSSON *et al.*, 2003; COLOMBO *et al.*, 2007). Em se tratando de pacientes hospitalizados, é esperado uma taxa de letalidade maior que 50% (EGGIMANN *et al.*, 2003a; GUDLAUGSSON *et al.*, 2003).

Segundo Colombo *et al.* (1999) a freqüência de óbitos varia de acordo com a espécie envolvida. Os autores observaram que 63% dos pacientes com candidemia devido a *C. tropicalis* morreram, para *C. albicans* a taxa foi de 52% e *C. parapsilosis* 28%, o que foi significativamente importante ($p:0,009$).

Não houve diferença significativa na freqüência de óbito entre pacientes adultos e pediátricos, 58,2% das crianças e 61,0% dos adultos evoluíram a óbito. Ao analisar as faixas etárias, verificamos um maior índice de letalidade entre os RNs (76,9%) e pacientes com idade superior a 60 anos (81,8%, $p=0,0042$). Nucci e Colombo (2007) observaram em seu estudo que a letalidade varia significativamente entre as idades, sendo que o menor número de óbitos ocorreu entre as crianças (27,6%), entre os neonatos foi de 46,2%, em adultos foi de 59,6% e entre idosos 86% ($p<0,001$) (NUCCI; COLOMBO, 2007)

Neste trabalho, *Candida albicans* estava envolvida na maioria dos casos de óbito (47,1%) devido a maior freqüência com que foi isolada. Contudo, analisando a letalidade entre cada espécie individualmente foi observado que 83,3% dos pacientes com ICS por *C. glabrata* morreram, entre os que desenvolveram candidemia por *C. tropicalis* 68,8% evoluíram a óbito, com *C. albicans* 59,3% e *C. parapsilosis* 54,1%. Outros autores já relataram a menor letalidade quando o agente

isolado é *C. parapsilosis* (COLOMBO *et al.*, 1999; GUDLAUGSSON *et al.*, 2003; ALMIRANTE *et al.*, 2006). Costa *et al.* (2000) e Gudlaugsson *et al.* (2003) encontraram valores semelhantes para *C. tropicalis*: 70% dos pacientes infectados com esta levedura foram a óbito. A letalidade de 68,8% em nossos pacientes associada a *C. tropicalis* é semelhante ao encontrado por Nucci *et al.* (2007) em 12 hospitais brasileiros e superior ao observado em outros estudos onde a variação foi de 33 a 50% (GOLDANI; MARIO, 2003; PAPPAS *et al.*, 2003; TORTORANO *et al.*, 2004). A taxa de letalidade associada a *C. glabrata* varia de 10 a 73%, este alto índice pode ser decorrente da associação da infecção por *C. glabrata* e a gravidade dos pacientes que acomete (estágios terminais de câncer e pacientes internados em UTI) (COLOMBO *et al.*, 1999; KRCMERY; BARNES, 2002). Em outro estudo a letalidade foi maior nos pacientes com *Candida glabrata* (60%) e *C. tropicalis* (75%) em comparação com 44% mortes em indivíduos com infecção por *C. albicans* (SAFDAR *et al.*, 2004). Em síntese, a letalidade entre as espécies de CNA tem menores taxas quando relacionadas com *C. parapsilosis* e maiores quando os isolados são *C. tropicalis* e *C. glabrata* (40-70%). A letalidade envolvendo *C. krusei* é similar ao encontrado para *C. albicans* (20-40%) (KRCMERY; BARNES, 2002)..

Apesar de 71,1% dos pacientes terem recebido tratamento antifúngico, não houve significativa diferença entre a letalidade geral de 59,6% e aquelas encontradas entre os pacientes tratados de 58,0% e não tratados de 63,6%. França *et al.* (2008) observaram resultados semelhantes e relacionaram este alto índice de letalidade, mesmo sob tratamento específico, à gravidade das doenças de base, idade, susceptibilidade *in vitro*, espécie de *Candida* envolvida e internação em CTI (FRANCA *et al.*, 2008). Um dos motivos do insucesso das terapias pode ser a demora na instituição da terapia antifúngica por falta de sinais e sintomas específicos da doença (GAREY *et al.*, 2006). Na grande maioria das vezes, pensa-se primeiramente em infecção bacteriana e somente quando ocorre um agravamento do quadro clínico suspeita-se de sepse fúngica.

Neste e em estudo de Gudlaugsson *et al.* (2003) não houve associação significativa entre óbito e categoria de sensibilidade ao fluconazol (S, SDD ou R) (GUDLAUGSSON *et al.*, 2003). De outro lado, 76,7% dos pacientes que estavam internados no CTI adulto e 82,6% dos que estavam na UTI neonatal foram a óbito. Estes dados revelam que a maior gravidade dos casos destes pacientes influencia na evolução clínica. Segundo Falagas *et al.* (2006) a gravidade das doenças de

base em pacientes com candidemia contribuem para maior letalidade (FALAGAS *et al.*, 2006).

Em estudo grupo-controle realizado por Takakura *et al* (2006) em um hospital universitário japonês foi possível determinar o impacto da intervenção clínica no tratamento e evolução da doença. O estudo revela que naqueles pacientes em que foram retirados os cateteres venosos centrais e avaliados individualmente quanto ao melhor tipo de droga, bem como a dosagem e tempo de tratamento ideais segundo peso, idade, função renal, espécie envolvida e resultados do antifungograma, o índice de letalidade (44%) foi menor se comparado com aqueles tratados convencionalmente e que não receberam tais intervenções (78% evoluíram a óbito). Desta forma, o autor afirma que não se deve associar a alta letalidade nas candidemias somente com a gravidade das doenças de base e gravidade do caso, a diferença de tratamento entre os dois grupos semelhantes revelou uma grande diferença na evolução clínica.

Ainda em relação à terapêutica, evidências mostram que a mortalidade entre pacientes que são tratados prontamente ao diagnóstico é menor do que naqueles tratados tardiamente (VIUDES; PEMAN; CANTON; UBEDA *et al.*, 2002; ASMUNDSDOTTIR *et al.*, 2005). No presente trabalho, ficou evidente a instituição imediata da terapêutica antifúngica após o conhecimento da presença do fungo na hemocultura. Isso foi possível pela pronta comunicação do laboratório de micologia ao médico assistente do paciente. Neste levantamento, verificou-se que o óbito antes da positividade da hemocultura foi cerca de 3 vezes mais prevalente entre os pacientes que não estavam em tratamento do que os estavam em tratamento do os que receberam antifúngico neste período (razão de prevalência: 3,1, $p \leq 0,0001$). A demora no início da terapia em pacientes hospitalizados com candidemia aumenta significativamente a mortalidade (GAREY *et al.*, 2006).

Cerca de 30% dos pacientes avaliados neste estudo não receberam tratamento antifúngico sistêmico, na maioria das vezes em consequência do óbito antes do diagnóstico (18/33 não tratados). A inexistência de tratamento pelo desconhecimento da etiologia fúngica ocorreu em 8 casos. Uma justificativa pode ser a mudança do paciente para outro setor do hospital e consequente extravio dos resultados ou mesmo erros de identificação ao solicitar ou digitar os resultados do exame.

Sota *et al.* (1999) avaliaram 165 casos de fungemia, neste estudo 92% dos pacientes receberam tratamento antifúngico, em 93 casos o tratamento começou no dia da coleta da hemocultura e em 45 casos após dois dias. O tempo médio para a administração do antifúngico foi de 1,5 dias e a duração do tratamento de 14,6 dias. O fluconazol foi a droga mais utilizada (54,4%), seguido da anfotericina B (41,9%). Em outro estudo americano foi observado que 56% dos pacientes tratados recebem como droga de primeira escolha a anfotericina B e 44% o fluconazol, o tempo médio de tratamento foi de 16,5 dias (SOTA *et al.*, 1999; GUDLAUGSSON *et al.*, 2003).

Apesar de não existir diferença na mortalidade entre pacientes tratados com anfotericina B ou fluconazol neste estudo e em outros trabalhos (KRCMERY; BARNES, 2002; ALMIRANTE *et al.*, 2006; BRITO *et al.*, 2006), o guia americano de tratamento das candidíases invasivas recomenda a utilização de fluconazol como droga de primeira escolha para o tratamento de candidemias entre os pacientes não neutropênicos e de anfotericina B entre os neonatos. As equinocandinas (caspofungina, micafungina e anidulafungina) são indicadas em casos de neutropenia, isolamento de leveduras com perfil de susceptibilidade reduzida ao fluconazol como a *C. glabrata* e em outros casos onde o paciente está severamente doente ou que teve exposição prévia recente a algum azólico (PAPPAS *et al.*, 2009).

Embora não se tenha observado uma padronização do uso de fluconazol no HU-UFMS, a maioria dos pacientes adultos foi tratada diariamente com 200mg desta droga por via endovenosa. Esta dosagem é inferior ao recomendado pelo recente guia americano onde foi determinado que as ICS por *Candida* devem ser combatidas com dose de ataque de 800mg e manutenção com 400mg/dia durante duas semanas (PAPPAS *et al.*, 2009). Entre os pacientes pediátricos tratados com fluconazol a dose habitual foi de 6mg/Kg por dia, também inferior ao recomendado pelo guia americano (12 mg/Kg) como alternativa a anfotericina B. Embora seja recomendado o uso de anfotericina B para os neonatos, neste estudo somente 3 recém-nascidos utilizaram como droga de primeira escolha. Todas as 28 crianças que trataram com anfotericina B receberam doses (0,5 a 1,0 mg/Kg/dia) recomendadas por Pappas *et al.* (2009).

Apesar de que as dosagens sejam menores que as recomendadas por Pappas *et al.* (2009), a relação entre dose administrada de fluconazol e CIM foi na maioria das vezes foi superior a 50, o que segundo Clancy *et al.* (2005) é significado de bom prognóstico da infecção.

Neste estudo a preferência pelo tratamento do fluconazol pode ser observada pela frequência com que a terapêutica foi iniciada com esta droga (79% contra 21% com anfotericina B). A mudança do tratamento de fluconazol para anfotericina B ocorreu em 42% dos casos onde o mesmo foi administrado como droga de primeira escolha. Esta alteração ocorreu principalmente nos casos onde o fluconazol estava sendo usado previamente ao isolamento da levedura. Não houve troca associada à espécie identificada a não ser em um caso onde foi isolada *C. krusei* e comunicado ao médico da resistência inata da espécie em questão.

O tempo médio de tratamento com anfotericina B foi de 17 dias (variando de 2 a 36 dias), fluconazol 12 dias (variando de 1 a 66). A grande variação entre dias de tratamento (1 a 66) se deve aos óbitos ocorridos no período de tratamento e gravidade das consequências da disseminação da levedura. Segundo Pappas *et al.* (2009) o tempo de tratamento para o fluconazol em adultos não neutropênicos é de duas semanas após a negatividade da hemocultura e resolução dos sintomas.

Na última década, conjuntamente com o aumento do consumo de antifúngicos houve a emergência de leveduras com susceptibilidade reduzida ou mesmo resistentes (SILVA *et al.*, 2002). Tal fato pode ser evidenciado pelo crescente número de infecções invasivas causadas por espécies de CNA resistentes (*C. krusei* e *C. glabrata*) ao fluconazol e a redução da frequência de isolamento de cepas mais sensíveis (*C. albicans* e *C. tropicalis*), tornando-se um problema no âmbito hospitalar (SILVA *et al.*, 2002; PASSOS *et al.*, 2007). Diante disso, é necessário que se tenha conhecimento do perfil de susceptibilidade das espécies de *Candida* para o estabelecimento de uma terapia apropriada. O rápido isolamento do agente infeccioso, a correta identificação da espécie e o conhecimento de seu perfil de susceptibilidade são fundamentais para o bom prognóstico da doença.

A resistência aos antifúngicos pode ser classificada como resistência clínica e resistência *in vitro*. A resistência clínica é conseqüente do baixo nível do antifúngico no sangue ou ao grau de imunocomprometimento do paciente. A resistência *in vitro* revela a susceptibilidade primária ou adquirida (SILVA *et al.*, 2002).

A busca pelo esclarecimento das possíveis causas de falha na terapêutica antifúngica originou a necessidade da padronização de um teste para avaliar a susceptibilidade das leveduras. Somente em 2002 o atual CLSI propôs a primeira padronização deste teste de sensibilidade. Atualmente o antifungigrama tornou-se

uma ferramenta importante para a terapêutica de candidíases invasivas, pois revela as possibilidades de tratamento desta enfermidade grave.

A tabela a seguir resume, segundo Pappas *et al.* (2009), os padrões de susceptibilidade das espécies de *Candida* frente aos antifúngicos:

Tabela 8 - Padrões gerais de susceptibilidade das espécies de *Candida*.

Espécie de <i>Candida</i>	Fluconazol	Itraconazol	Anfotericina B
<i>C. albicans</i>	Sensível	Sensível	Sensível
<i>C. tropicalis</i>	Sensível	Sensível	Sensível
<i>C. parapsilosis</i>	Sensível	Sensível	Sensível
<i>C. glabrata</i>	Sensível dose dependente a resistente	Sensível dose dependente a resistente	Sensível a intermediário
<i>C. krusei</i>	Resistente	Sensível dose dependente a resistente	Sensível a intermediário
<i>C. lusitaniae</i>	Sensível	Sensível	Sensível a resistente

Analisando a tabela acima podemos observar que é esperado um padrão de sensibilidade reduzida para as espécies de *C. glabrata* e *C. krusei* frente aos antifúngicos azólicos e *C. lusitaniae* à anfotericina B.

Vários autores já têm relatado uma maior frequência de resistência entre os isolados de *C. glabrata* ao fluconazol, cerca de 7 a 14% nos EUA e de 3,7 a 40% na Europa são resistentes. (DIEKEMA; MESSER *et al.*, 2002; OSTROSKY-ZEICHNER *et al.*, 2003; HAJJEH *et al.*, 2004; CUENCA-ESTRELLA *et al.*, 2005; TORTORANO *et al.*, 2006; DA MATTA *et al.*, 2007). No Brasil, Matta *et al.* (2007) verificaram que entre 1995-1999 e 2000-2003 a sensibilidade das cepas de *C. glabrata* isoladas de ICS frente ao fluconazol era de 100% e 89,3% respectivamente. Aquino *et al.* (2003) reportaram a resistência ao fluconazol em 3% dos isolados de *Candida*, o maior índice observado até o momento em nosso país (COLOMBO *et al.*, 2003; COLOMBO *et al.*, 2007; PASSOS *et al.*, 2007; FRANCA *et al.*, 2008).

No Brasil, assim como em outros países, os isolados de *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. parapsilosis* apresentam alto grau de sensibilidade aos antifúngicos (OSTROSKY-ZEICHNER *et al.*, 2003; COLOMBO *et al.*, 2006; DA MATTA *et al.*, 2007; PASSOS *et al.*, 2007; FRANCA *et al.*, 2008; PAPPAS *et al.*, 2009). Estudos nacionais revelam que a sensibilidade entre todas as espécies frente ao fluconazol varia de 97% a 100%. Em relação ao itraconazol a variação foi de 100% a 94%. Não houve relato de resistência à anfotericina B (COLOMBO *et al.*, 1999; ANTUNES *et al.*, 2004; AQUINO *et al.*, 2005; COLOMBO *et al.*, 2006; DA MATTA *et al.*, 2007; PASSOS *et al.*, 2007; FRANCA *et al.*, 2008).

No presente estudo foi realizado teste de susceptibilidade frente ao fluconazol, itraconazol e anfotericina B em 103 isolados de *Candida*. Entre todas as espécies a redução da sensibilidade aos antifúngicos foi rara.

Todos os 46 isolados de *C. albicans*, cuja susceptibilidade a antifúngicos foi testada, apresentaram sensibilidade ao fluconazol e anfotericina B, somente uma cepa foi sensível dose dependente ao itraconazol. A resistência entre cepas de *C. albicans* é baixa. Hajjeh *et al.* (2004) evidenciaram que somente 1,2% eram resistentes ao fluconazol. Os casos pontuais de resistência envolvendo *C. albicans* estão relacionados ao uso constante de fluconazol em altas doses em tratamentos empíricos e profiláticos (MARR *et al.*, 2000; OSTROSKY-ZEICHNER *et al.*, 2003; GOLDMAN *et al.*, 2004)

Neste estudo, os isolados de *C. albicans*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* mostraram-se mais sensíveis ao fluconazol e ao itraconazol quando comparados com os de *C. glabrata*. Todas as cepas de *C. albicans* e *C. tropicalis* e 94,3% das cepas de *C. parapsilosis* tiveram CIM ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$ ao fluconazol, demonstrando o alto grau de sensibilidade destas leveduras em nossa casuística. Entre as espécies de *C. glabrata*, 83,3% das cepas resultaram em CIM ≥ 2 $\mu\text{g/mL}$ ($p \leq 0,001$), contudo, não houve caso de resistência relacionado a esta espécie frente ao fluconazol, somente um isolado foi sensível dose dependente (16 $\mu\text{g/mL}$). Apesar da única cepa de *C. krusei* ter apresentado CIM de 32 $\mu\text{g/mL}$ e ser classificado *in vitro* como sensível dose dependente já se sabe que *in vivo* todas as espécies são resistentes.

Os dados apresentados corroboram com os apresentados por Da Matta *et al.* (2007) em um amplo estudo envolvendo 1000 isolados de *Candida* da corrente sanguínea, onde somente 0,2% foram resistentes ao fluconazol e outros 1,9% foram sensível dose dependente. Todas as cepas de *C. albicans*, *C. parapsilosis* e *C.*

tropicalis foram sensíveis ao fluconazol. Os casos de resistência foram atribuídos à espécie de *C. glabrata* (4,5% dos isolados de *C. glabrata* foram resistentes ao fluconazol)(OSTROSKY-ZEICHNER *et al.*, 2003; DA MATTA *et al.*, 2007). Em outra importante série americana na qual foi avaliada a susceptibilidade de 2000 isolados de *Candida* provenientes de hemoculturas a taxa de resistência ao fluconazol foi de 6%. A maior frequência de *C. krusei* encontrada no estudo justifica o resultado apresentado. Colombo *et al.* (2006) observaram que 6% dos isolados de *C. glabrata* foram resistentes ao fluconazol.

Em relação ao itraconazol, resistência foi observada em um caso (1,0%) no qual foi isolada *C. glabrata*. Outras 9 (8,7%) cepas (1 isolado de *C. albicans*, 1 de *C. tropicalis*, 3 de *C. glabrata* e 4 de *C. parapsilosis*, e) foram consideradas SDD. O restante das leveduras (90,3%, 93/103) apresentaram CIM $\leq 0,125$ $\mu\text{g/mL}$ e foram classificadas como sensíveis. Considerando a CIM $\leq 0,125$ $\mu\text{g/mL}$, 97,8% das cepas de *C. albicans* ficaram nesta faixa, bem como 93,3% das *C. tropicalis* e 88,6% das *C. parapsilosis*, contrapondo com 33,3% dos isolados de *C. glabrata* ($p \leq 0,001$).

Alguns autores já têm relatado a menor sensibilidade dos isolados de *C. glabrata* frente ao itraconazol, a frequência de resistência a esta droga varia de 6 a 51%(OSTROSKY-ZEICHNER *et al.*, 2003; COLOMBO *et al.*, 2006; DA MATTA *et al.*, 2007; FRANCA *et al.*, 2008). Evidências demonstram que entre as leveduras isoladas da corrente sanguínea a porcentagem de resistência ao fluconazol é menor que ao itraconazol (OSTROSKY-ZEICHNER *et al.*, 2003; HAJJEH *et al.*, 2004; COLOMBO *et al.*, 2006; DA MATTA *et al.*, 2007; FRANCA *et al.*, 2008).

A resistência a anfotericina B (CIM ≥ 1 $\mu\text{g/mL}$) é rara, Hajjeh *et al.* (2004) verificou sua ocorrência em 1,7% dos isolados de *Candida* da corrente sanguínea. Contudo, alguns autores têm relatado a ocorrência em cepas de *Candida* com CIM que chegam a 4 - 12 $\mu\text{g/mL}$ (HAJJEH *et al.*, 2004; PASSOS *et al.*, 2007). Em outro trabalho Ostrosky-Zeichner *et al.* (2003) detectaram resistência à anfotericina B em 0,8% dos casos, as espécies envolvidas foram *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. krusei*.

Na presente casuística, todos os isolados apresentaram CIM ≤ 1 $\mu\text{g/mL}$ para anfotericina B, (66,7% CIM $\leq 0,5$ $\mu\text{g/mL}$, 33,3% $0,5 > \text{CIM} \leq 1$ $\mu\text{g/mL}$) sendo considerados sensíveis. Analisando as CIMs verificou-se que as espécies de *C. albicans* e *C. parapsilosis* foram mais sensíveis à anfotericina do que as de *C.*

tropicalis e *C. glabrata*, dado confirmado em outros estudos (YANG *et al.*, 2005; ALVES *et al.*, 2009).

6 CONCLUSÕES

Em síntese, a epidemiologia das candidemias no HU-UFMS é similar ao encontrado em outros hospitais em muitos aspectos: ocorreram principalmente em pacientes severamente debilitados, submetidos a procedimentos invasivos e cirurgia de grande porte, que utilizaram antibióticos de amplo espectro e permaneceram internados por longos períodos. As faixas etárias mais acometidas foram as de RNs e adultos com idade superior a 60 anos. As ICS por *Candida* no HU-UFMS estão associadas à alta letalidade, têm como agente mais freqüente a *C. albicans*, mas existe o predomínio de espécies de *Candida* não-*albicans*, o que não está relacionado ao uso prévio de fluconazol. Contudo, as espécies apresentaram alto grau de sensibilidade frente aos antifúngicos testados (fluconazol, itraconazol e anfotericina B) e foram raras as cepas com sensibilidade reduzida.

As principais condições de risco foram: uso prévio de antibióticos, presença de cateter venoso central Internação em UTI/CTI, uso de bloqueadores H2, nutrição parenteral, colonização prévia e ventilação mecânica. Foi observada importante associação entre cirurgia abdominal e o acometimento por *C. glabrata*. Assim como leucemia e neutropenia com *C. tropicalis*

Levando em consideração as mudanças na freqüência e susceptibilidade dos agentes de candidemia ocorridos no mundo ao longo dos tempos, novos estudos epidemiológicos serão realizadas por nosso grupo com a finalidade de se realizar a vigilância e identificar mudanças nas infecções hospitalares no HU-UFMS.

Por fim acredita-se que o presente estudo poderá servir como parâmetro para comparações com futuras vigilâncias epidemiológicas nos hospitais de Mato Grosso do Sul, bem como de outras regiões do Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABI-SAID, D.; ANAISSIE, E.; UZUN, O.; RAAD, I.; PINZCOWSKI, H.; VARTIVARIAN, S. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. **Clin Infect Dis**, v.24, n.6, p.1122-8, Jun, 1997.

AHMAD, S.; KHAN, Z.; MUSTAFA, A. S.; KHAN, Z. U. Epidemiology of *Candida* colonization in an intensive care unit of a teaching hospital in Kuwait. **Med Mycol**, v.41, n.6, p.487-93, Dec, 2003.

AL-JASSER, A. M.; ELKHIZZI, N. A. Distribution of *Candida* species among bloodstream isolates. **Saudi Med J**, v.25, n.5, p.566-9, May, 2004.

ALLEN, J. R.; HIGHTOWER, A. W.; MARTIN, S. M.; DIXON, R. E. Secular trends in nosocomial infections: 1970-1979. **Am J Med**, v.70, n.2, p.389-92, Feb, 1981.

ALMIRANTE, B.; RODRIGUEZ, D.; CUENCA-ESTRELLA, M.; ALMELA, M.; SANCHEZ, F.; AYATS, J.; ALONSO-TARRES, C.; RODRIGUEZ-TUDELA, J. L.; PAHISSA, A. Epidemiology, risk factors, and prognosis of *Candida* parapsilosis bloodstream infections: case-control population-based surveillance study of patients in Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. **J Clin Microbiol**, v.44, n.5, p.1681-5, May, 2006.

ALMIRANTE, B.; RODRIGUEZ, D.; PARK, B. J.; CUENCA-ESTRELLA, M.; PLANES, A. M.; ALMELA, M.; MENSA, J.; SANCHEZ, F.; AYATS, J.; GIMENEZ, M.; SABALLS, P.; FRIDKIN, S. K.; MORGAN, J.; RODRIGUEZ-TUDELA, J. L.; WARNOCK, D. W.; PAHISSA, A. 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**, v.43, n.4, p.1829-35, Apr, 2005.

ALONSO-VALLE, H.; ACHA, O.; GARCIA-PALOMO, J. D.; FARINAS-ALVAREZ, C.; FERNANDEZ-MAZARRASA, C.; FARINAS, M. C. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology and factors influencing mortality. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v.22, n.4, p.254-7, Apr, 2003.

ALVES, S. H.; BOFF, E.; POZZATTI, P.; SCHEID, L. A.; DE LORETO, E.; OTTONELI OLIVEIRA, L. T.; AQUINO, V.; SEVERO, L. C.; SANTURIO, J. M. Relationship between susceptibility of *Candida* spp. isolates to amphotericin B and death or survival of patients with candidemia episodes. **Mycopathologia**, v.167, n.2, p.65-71, Feb, 2009.

ANTONIADOU, A.; TORRES, H. A.; LEWIS, R. E.; THORNBY, J.; BODEY, G. P.; TARRAND, J. P.; HAN, X. Y.; ROLSTON, K. V.; SAFDAR, A.; RAAD, II; KONTOYIANNIS, D. P. Candidemia in a tertiary care cancer center: in vitro susceptibility and its association with outcome of initial antifungal therapy. **Medicine (Baltimore)**, v.82, n.5, p.309-21, Sep, 2003.

ANTUNES, A. G.; PASQUALOTTO, A. C.; DIAZ, M. C.; D'AZEVEDO, P. A.; SEVERO, L. C. Candidemia in a Brazilian tertiary care hospital: species distribution and antifungal susceptibility patterns. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v.46, n.5, p.239-41, Sep-Oct, 2004.

AQUINO, V. R.; LUNARDI, L. W.; GOLDANI, L. Z.; BARTH, A. L. Prevalence, susceptibility profile for fluconazole and risk factors for candidemia in a tertiary care hospital in southern Brazil. **Braz J Infect Dis**, v.9, n.5, p.411-8, Oct, 2005.

ARENDRUP, M. C.; FUURSTED, K.; GAHRN-HANSEN, B.; JENSEN, I. M.; KNUDSEN, J. D.; LUNDGREN, B.; SCHONHEYDER, H. C.; TVEDE, M. Seminal surveillance of fungemia in Denmark: notably high rates of fungemia and numbers of isolates with reduced azole susceptibility. **J Clin Microbiol**, v.43, n.9, p.4434-40, Sep, 2005.

ASMUNDSDOTTIR, L. R.; ERLENDSDOTTIR, H.; GOTTFREDSSON, M. Increasing incidence of candidemia: results from a 20-year nationwide study in Iceland. **J Clin Microbiol**, v.40, n.9, p.3489-92, Sep, 2002.

ASMUNDSDOTTIR, L. R.; ERLENDSDOTTIR, H.; GOTTFREDSSON, M. Improving survival of patients with candidaemia: analysis of prognostic factors from a long-term, nationwide study in Iceland. **Scand J Infect Dis**, v.37, n.2, p.111-20, 2005.

BANERJEE, S. N.; EMORI, T. G.; CULVER, D. H.; GAYNES, R. P.; JARVIS, W. R.; HORAN, T.; EDWARDS, J. R.; TOLSON, J.; HENDERSON, T.; MARTONE, W. J. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989. National Nosocomial Infections Surveillance System. **Am J Med**, v.91, n.3B, p.86S-89S, Sep 16, 1991.

BARAN, J., JR.; MUCKATIRA, B.; KHATIB, R. Candidemia before and during the fluconazole era: prevalence, type of species and approach to treatment in a tertiary care community hospital. **Scand J Infect Dis**, v.33, n.2, p.137-9, 2001.

BARBERINO, M. G.; SILVA, N.; REBOUCAS, C.; BARREIRO, K.; ALCANTARA, A. P.; NETTO, E. M.; ALBUQUERQUE, L.; BRITES, C. Evaluation of blood stream infections by *Candida* in three tertiary hospitals in Salvador, Brazil: a case-control study. **Braz J Infect Dis**, v.10, n.1, p.36-40, Feb, 2006.

BECK-SAGUE, C.; JARVIS, W. R. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. National Nosocomial Infections Surveillance System. **J Infect Dis**, v.167, n.5, p.1247-51, May, 1993.

BENDEL, C. M. Colonization and epithelial adhesion in the pathogenesis of neonatal candidiasis. **Semin Perinatol**, v.27, n.5, p.357-64, Oct, 2003.

BENJAMIN, D. K., JR.; GARGES, H.; STEINBACH, W. J. *Candida* bloodstream infection in neonates. **Semin Perinatol**, v.27, n.5, p.375-83, Oct, 2003.

BENJAMIN, D. K., JR.; STOLL, B. J.; FANAROFF, A. A.; MCDONALD, S. A.; OH, W.; HIGGINS, R. D.; DUARA, S.; POOLE, K.; LAPTOOK, A.; GOLDBERG, R.

Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. **Pediatrics**, v.117, n.1, p.84-92, Jan, 2006.

BINELLI, C. A.; MORETTI, M. L.; ASSIS, R. S.; SAUAIA, N.; MENEZES, P. R.; RIBEIRO, E.; GEIGER, D. C.; MIKAMI, Y.; MIYAJI, M.; OLIVEIRA, M. S.; BARONE, A. A.; LEVIN, A. S. Investigation of the possible association between nosocomial candiduria and candidaemia. **Clin Microbiol Infect**, v.12, n.6, p.538-43, Jun, 2006.

BJORNSON, H. S.; COLLEY, R.; BOWER, R. H.; DUTY, V. P.; SCHWARTZ-FULTON, J. T.; FISCHER, J. E. Association between microorganism growth at the catheter insertion site and colonization of the catheter in patients receiving total parenteral nutrition. **Surgery**, v.92, n.4, p.720-7, Oct, 1982.

BLUMBERG, H. M.; JARVIS, W. R.; SOUCIE, J. M.; EDWARDS, J. E.; PATTERSON, J. E.; PFALLER, M. A.; RANGEL-FRAUSTO, M. S.; RINALDI, M. G.; SAIMAN, L.; WIBLIN, R. T.; WENZEL, R. P. 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**, v.33, n.2, p.177-86, Jul 15, 2001.

BODEY, G. P.; LUNA, M. Skin lesions associated with disseminated candidiasis. **JAMA**, v.229, n.11, p.1466-8, Sep 9, 1974.

BORGERS, M. Mechanism of action of antifungal drugs, with special reference to the imidazole derivatives. **Rev Infect Dis**, v.2, n.4, p.520-34, Jul-Aug, 1980.

BOUZA, E.; SOUSA, D.; MUNOZ, P.; RODRIGUEZ-CREIXEMS, M.; FRON, C.; LECHUZ, J. G. Bloodstream infections: a trial of the impact of different methods of reporting positive blood culture results. **Clin Infect Dis**, v.39, n.8, p.1161-9, Oct 15, 2004.

BRITO, L. R.; GUIMARAES, T.; NUCCI, M.; ROSAS, R. C.; PAULA ALMEIDA, L.; DA MATTA, D. A.; COLOMBO, A. L. Clinical and microbiological aspects of candidemia due to *Candida parapsilosis* in Brazilian tertiary care hospitals. **Med Mycol**, v.44, n.3, p.261-6, May, 2006.

CANTON, E.; VIUDES, A.; PEMAN, J. [Systemic nosocomial infection by yeasts]. **Rev Iberoam Micol**, v.18, n.2, p.51-5, Jun, 2001.

CANUTO, M. M.; RODERO, F. G. Antifungal drug resistance to azole and polyenes. **The Lancet Infectious Diseases**, v.2, p.550-563, 2002.

CHANG, M. R.; CARVALHO, N. C.; OLIVEIRA, A. L.; MONCADA, P. M.; MORAES, B. A.; ASENSI, M. D. Surveillance of pediatric infections in a teaching hospital in Mato Grosso do Sul, Brazil. **Braz J Infect Dis**, v.7, n.2, p.149-60, Apr, 2003.

CHANG, M. R.; CORREIA, F. P.; COSTA, L. C.; XAVIER, P. C.; PALHARES, D. B.; TAIRA, D. L.; PANIAGO, A. M.; PONTES, E. R.; MACHADO, V. E. *Candida*

bloodstream infection: data from a teaching hospital in Mato Grosso do Sul, Brazil. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v.50, n.5, p.265-8, Sep-Oct, 2008.

CHARLES, P. E.; DALLE, F.; AUBE, H.; DOISE, J. M.; QUENOT, J. P.; AHO, L. S.; CHAVANET, P.; BLETTERY, B. Candida spp. colonization significance in critically ill medical patients: a prospective study. **Intensive Care Med**, v.31, n.3, p.393-400, Mar, 2005.

CHARLES, P. E.; DOISE, J. M.; QUENOT, J. P.; AUBE, H.; DALLE, F.; CHAVANET, P.; MILESI, N.; AHO, L. S.; PORTIER, H.; BLETTERY, B. Candidemia in critically ill patients: difference of outcome between medical and surgical patients. **Intensive Care Med**, v.29, n.12, p.2162-9, Dec, 2003.

CHENG, M. F.; YANG, Y. L.; YAO, T. J.; LIN, C. Y.; LIU, J. S.; TANG, R. B.; YU, K. W.; FAN, Y. H.; HSIEH, K. S.; HO, M.; LO, H. J. Risk factors for fatal candidemia caused by Candida albicans and non-albicans Candida species. **BMC Infect Dis**, v.5, n.1, p.22, 2005.

CHENG, M. F.; YU, K. W.; TANG, R. B.; FAN, Y. H.; YANG, Y. L.; HSIEH, K. S.; HO, M.; LO, H. J. Distribution and antifungal susceptibility of Candida species causing candidemia from 1996 to 1999. **Diagn Microbiol Infect Dis**, v.48, n.1, p.33-7, Jan, 2004.

CHENG, Y. R.; LIN, L. C.; YOUNG, T. G.; LIU, C. E.; CHEN, C. H.; TSAY, R. W. Risk factors for candidemia-related mortality at a medical center in central Taiwan. **J Microbiol Immunol Infect**, v.39, n.2, p.155-61, Apr, 2006.

COLE, G. T.; HALAWA, A. A.; ANAISSIE, E. J. The role of the gastrointestinal tract in hematogenous candidiasis: from the laboratory to the bedside. **Clin Infect Dis**, v.22 Suppl 2, p.S73-88, May, 1996.

COLOMBO, A. L. Epidemiology and treatment of hematogenous candidiasis: a Brazilian perspective. **Braz J Infect Dis**, v.4, n.3, p.113-8, Jun, 2000.

COLOMBO, A. L.; BRANCHINI, M. L.; GEIGER, D.; SCHIMIDT, A. L.; PIGNATARI, A. C.; FISCHMAN, O. Gastrointestinal translocation as a possible source of candidemia in an AIDS patient. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v.38, n.3, p.197-200, May-Jun, 1996.

COLOMBO, A. L.; GUIMARAES, T. Epidemiology of hematogenous infections due to Candida spp. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.36, n.5, p.599-607, Sep-Oct, 2003.

COLOMBO, A. L.; GUIMARAES, T.; SILVA, L. R.; DE ALMEIDA MONFARDINI, L. P.; CUNHA, A. K.; RADY, P.; ALVES, T.; ROSAS, R. C. Prospective observational study of candidemia in Sao Paulo, Brazil: incidence rate, epidemiology, and predictors of mortality. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v.28, n.5, p.570-6, May, 2007.

COLOMBO, A. L.; NAKAGAWA, Z.; VALDETARO, F.; BRANCHINI, M. L.; KUSSANO, E. J.; NUCCI, M. Susceptibility profile of 200 bloodstream isolates of

Candida spp. collected from Brazilian tertiary care hospitals. **Med Mycol**, v.41, n.3, p.235-9, Jun, 2003.

COLOMBO, A. L.; NUCCI, M.; PARK, B. J.; NOUER, S. A.; ARTHINGTON-SKAGGS, B.; DA MATTA, D. A.; WARNOCK, D.; MORGAN, J. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. **J Clin Microbiol**, v.44, n.8, p.2816-23, Aug, 2006.

COLOMBO, A. L.; NUCCI, M.; SALOMAO, R.; BRANCHINI, M. L.; RICHTMANN, R.; DEROSI, A.; WEY, S. B. High rate of non-albicans candidemia in Brazilian tertiary care hospitals. **Diagn Microbiol Infect Dis**, v.34, n.4, p.281-6, Aug, 1999.

COLOMBO, A. L.; THOMPSON, L.; GRAYBILL, J. R. The north and south of candidemia: Issues for Latin America. **Drugs Today (Barc)**, v.44 Suppl A, p.1-34, Sep, 2008.

COSTA, S. F.; MARINHO, I.; ARAUJO, E. A.; MANRIQUE, A. E.; MEDEIROS, E. A.; LEVIN, A. S. Nosocomial fungaemia: a 2-year prospective study. **J Hosp Infect**, v.45, n.1, p.69-72, May, 2000.

COTTEN, C. M.; TAYLOR, S.; STOLL, B.; GOLDBERG, R. N.; HANSEN, N. I.; SANCHEZ, P. J.; AMBALAVANAN, N.; BENJAMIN, D. K., JR. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. **Pediatrics**, v.123, n.1, p.58-66, Jan, 2009.

CUENCA-ESTRELLA, M.; RODRIGUEZ, D.; ALMIRANTE, B.; MORGAN, J.; PLANES, A. M.; ALMELA, M.; MENSA, J.; SANCHEZ, F.; AYATS, J.; GIMENEZ, M.; SALVADO, M.; WARNOCK, D. W.; PAHISSA, A.; RODRIGUEZ-TUDELA, J. L. In vitro susceptibilities of bloodstream isolates of *Candida* species to six antifungal agents: results from a population-based active surveillance programme, Barcelona, Spain, 2002-2003. **J Antimicrob Chemother**, v.55, n.2, p.194-9, Feb, 2005.

DA MATTA, D. A.; DE ALMEIDA, L. P.; MACHADO, A. M.; AZEVEDO, A. C.; KUSANO, E. J.; TRAVASSOS, N. F.; SALOMAO, R.; COLOMBO, A. L. Antifungal susceptibility of 1000 *Candida* bloodstream isolates to 5 antifungal drugs: results of a multicenter study conducted in Sao Paulo, Brazil, 1995-2003. **Diagn Microbiol Infect Dis**, v.57, n.4, p.399-404, Apr, 2007.

DIEKEMA, D. J.; MESSER, S. A.; BRUEGGEMANN, A. B.; COFFMAN, S. L.; DOERN, G. V.; HERWALDT, L. A.; PFALLER, M. A. Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study. **J Clin Microbiol**, v.40, n.4, p.1298-302, Apr, 2002.

DIEKEMA, D. J.; PFALLER, M. A.; JONES, R. N. Age-related trends in pathogen frequency and antimicrobial susceptibility of bloodstream isolates in North America: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-2000. **Int J Antimicrob Agents**, v.20, n.6, p.412-8, Dec, 2002.

DIMICK, J. B.; PELZ, R. K.; CONSUNJI, R.; SWOBODA, S. M.; HENDRIX, C. W.; LIPSETT, P. A. Increased resource use associated with catheter-related bloodstream infection in the surgical intensive care unit. **Arch Surg**, v.136, n.2, p.229-34, Feb, 2001.

DOCZI, I.; DOSA, E.; HAJDU, E.; NAGY, E. Aetiology and antifungal susceptibility of yeast bloodstream infections in a Hungarian university hospital between 1996 and 2000. **J Med Microbiol**, v.51, n.8, p.677-81, Aug, 2002.

DURAN, M. T.; VELASCO, D.; CANLE, D.; MOURE, R.; VILLANUEVA, R. [Antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolates from blood cultures in a five-year period (1997-2001)]. **Enferm Infecc Microbiol Clin**, v.21, n.9, p.488-92, Nov, 2003.

EDMOND, M. B.; WALLACE, S. E.; MCCLISH, D. K.; PFALLER, M. A.; JONES, R. N.; WENZEL, R. P. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. **Clin Infect Dis**, v.29, n.2, p.239-44, Aug, 1999.

EGGIMANN, P.; GARBINO, J.; PITTET, D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. **Lancet Infect Dis**, v.3, n.11, p.685-702, Nov, 2003a.

EGGIMANN, P.; GARBINO, J.; PITTET, D. Management of *Candida* species infections in critically ill patients. **Lancet Infect Dis**, v.3, n.12, p.772-85, Dec, 2003b.

EL-MOHANDES, A. E.; JOHNSON-ROBBINS, L.; KEISER, J. F.; SIMMENS, S. J.; AURE, M. V. Incidence of *Candida parapsilosis* colonization in an intensive care nursery population and its association with invasive fungal disease. **Pediatr Infect Dis J**, v.13, n.6, p.520-4, Jun, 1994.

ELLIS, C. A.; SPIVACK, M. L. The significance of candidemia. **Ann Intern Med**, v.67, n.3, p.511-22, Sep, 1967.

FALAGAS, M. E.; APOSTOLOU, K. E.; PAPPAS, V. D. Attributable mortality of candidemia: a systematic review of matched cohort and case-control studies. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v.25, n.7, p.419-25, Jul, 2006.

FEJA, K. N.; WU, F.; ROBERTS, K.; LOUGHREY, M.; NESIN, M.; LARSON, E.; DELLA-LATTA, P.; HAAS, J.; CIMIOTTI, J.; SAIMAN, L. Risk factors for candidemia in critically ill infants: a matched case-control study. **J Pediatr**, v.147, n.2, p.156-61, Aug, 2005.

FRANCA, J. C.; RIBEIRO, C. E.; 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**, v.41, n.1, p.23-8, Jan-Feb, 2008.

FRASER, V. J.; JONES, M.; DUNKEL, J.; STORFER, S.; MEDOFF, G.; DUNAGAN, W. C. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. **Clin Infect Dis**, v.15, n.3, p.414-21, Sep, 1992.

FRIDKIN, S. K. The changing face of fungal infections in health care settings. **Clin Infect Dis**, v.41, n.10, p.1455-60, Nov 15, 2005.

FRIDKIN, S. K.; KAUFMAN, D.; EDWARDS, J. R.; SHETTY, S.; HORAN, T. Changing incidence of *Candida* bloodstream infections among NICU patients in the United States: 1995-2004. **Pediatrics**, v.117, n.5, p.1680-7, May, 2006.

GALBAN, B.; MARISCAL, F. Epidemiology of candidemia in ICU. **Rev Iberoam Micol**, v.23, n.1, p.12-5, Mar, 2006.

GARBINO, J.; KOLAROVA, L.; LEW, D.; HIRSCHL, B.; ROHNER, P. Fungemia in HIV-infected patients: a 12-year study in a tertiary care hospital. **AIDS Patient Care STDS**, v.15, n.8, p.407-10, Aug, 2001.

GARBINO, J.; KOLAROVA, L.; ROHNER, P.; LEW, D.; PICHNA, P.; PITTET, D. Secular trends of candidemia over 12 years in adult patients at a tertiary care hospital. **Medicine (Baltimore)**, v.81, n.6, p.425-33, Nov, 2002.

GAREY, K. W.; REGE, M.; PAI, M. P.; MINGO, D. E.; SUDA, K. J.; TURPIN, R. S.; BEARDEN, D. T. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. **Clin Infect Dis**, v.43, n.1, p.25-31, Jul 1, 2006.

GIANNINI, M. J. S. M.; MELHEM, M. S. C. Infecções Fúngicas. In: FERREIRA, A. W.; ÁVILA, S. L. M. (Ed.). **Diagnóstico laboratorial das principais doenças infecciosas e auto-imunes**. 2^a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000, cap.33, p.334-403.

GIRMENIA, C.; PIZZARELLI, G.; CRISTINI, F.; BARCHIESI, F.; SPREGHINI, E.; SCALISE, G.; MARTINO, P. *Candida guilliermondii* fungemia in patients with hematologic malignancies. **J Clin Microbiol**, v.44, n.7, p.2458-64, Jul, 2006.

GIUSIANO, G.; MANGIATERRA, M.; SAITO, V. G.; ROJAS, F.; GOMEZ, V.; DIAZ, M. C. Etiology of fungaemia and catheter colonisation in Argentinean paediatric patients. **Mycoses**, v.49, n.1, p.49-54, Jan, 2006.

GODOY, P.; TIRABOSCHI, I. N.; SEVERO, L. C.; BUSTAMANTE, B.; CALVO, B.; ALMEIDA, L. P.; DA MATTA, D. A.; COLOMBO, A. L. Species distribution and antifungal susceptibility profile of *Candida* spp. bloodstream isolates from Latin American hospitals. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v.98, n.3, p.401-5, Apr, 2003.

GOLDANI, L. Z.; MARIO, P. S. *Candida tropicalis* fungemia in a tertiary care hospital. **J Infect**, v.46, n.3, p.155-60, Apr, 2003.

GOLDMAN, G. H.; DA SILVA FERREIRA, M. E.; DOS REIS MARQUES, E.; SAVOLDI, M.; PERLIN, D.; PARK, S.; GODOY MARTINEZ, P. C.; GOLDMAN, M. H.; COLOMBO, A. L. Evaluation of fluconazole resistance mechanisms in *Candida albicans* clinical isolates from HIV-infected patients in Brazil. **Diagn Microbiol Infect Dis**, v.50, n.1, p.25-32, Sep, 2004.

GUDLAUGSSON, O.; GILLESPIE, S.; LEE, K.; VANDE BERG, J.; HU, J.; MESSER, S.; HERWALDT, L.; PFALLER, M.; DIEKEMA, D. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. **Clin Infect Dis**, v.37, n.9, p.1172-7, Nov 1, 2003.

HAJJEH, R. A.; SOFAIR, A. N.; HARRISON, L. H.; LYON, G. M.; ARTHINGTON-SKAGGS, B. A.; MIRZA, S. A.; PHELAN, M.; MORGAN, J.; LEE-YANG, W.; CIBLAK, M. A.; BENJAMIN, L. E.; SANZA, L. T.; HUIE, S.; YEO, S. F.; BRANDT, M. E.; WARNOCK, D. W. 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**, v.42, n.4, p.1519-27, Apr, 2004.

HAQUE, K. N.; KHAN, M. A.; KERRY, S.; STEPHENSON, J.; WOODS, G. Pattern of culture-proven neonatal sepsis in a district general hospital in the United Kingdom. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v.25, n.9, p.759-64, Sep, 2004.

HAUTALA, T.; IKAHEIMO, I.; HUSU, H.; SAILY, M.; SIITONEN, T.; KOISTINEN, P.; VUOPIO-VARKILA, J.; KOSKELA, M.; KUJALA, P. A cluster of *Candida krusei* infections in a haematological unit. **BMC Infect Dis**, v.7, p.97, 2007.

HELJIC, S.; HUKIC, M.; DZINOVIC, A.; DOZIC, M.; BABIC, M. [Fungal colonization of newborn in neonatal intensive care unit: a prospective study]. **Med Arh**, v.59, n.4, p.211-3, 2005.

HINRICHSEN, S. L.; FALCAO, E.; VILELLA, T. A.; COLOMBO, A. L.; NUCCI, M.; MOURA, L.; REGO, L.; LIRA, C.; ALMEIDA, L. Candidemia in a tertiary hospital in northeastern Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.41, n.4, p.394-8, Jul-Aug, 2008.

HOBSON, R. P. The global epidemiology of invasive *Candida* infections--is the tide turning? **J Hosp Infect**, v.55, n.3, p.159-68; quiz 233, Nov, 2003.

HOPE, W.; MORTON, A.; EISEN, D. P. Increase in prevalence of nosocomial non-*Candida albicans* candidaemia and the association of *Candida krusei* with fluconazole use. **J Hosp Infect**, v.50, n.1, p.56-65, Jan, 2002.

HORN, D. L.; FISHMAN, J. A.; STEINBACH, W. J.; ANAISSIE, E. J.; MARR, K. A.; OLYAEI, A. J.; PFALLER, M. A.; WEISS, M. A.; WEBSTER, K. M.; NEOFYTOS, D. Presentation of the PATH Alliance registry for prospective data collection and analysis of the epidemiology, therapy, and outcomes of invasive fungal infections. **Diagn Microbiol Infect Dis**, v.59, n.4, p.407-14, Dec, 2007.

HORN, D. L.; NEOFYTOS, D.; ANAISSIE, E. J.; FISHMAN, J. A.; STEINBACH, W. J.; OLYAEI, A. J.; MARR, K. A.; PFALLER, M. A.; CHANG, C. H.; WEBSTER, K. M. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. **Clin Infect Dis**, v.48, n.12, p.1695-703, Jun 15, 2009.

HUANG, M. Y.; WANG, J. H. Impact of antibiotic use on fungus colonization in patients hospitalized due to fever. **J Microbiol Immunol Infect**, v.36, n.2, p.123-8, Jun, 2003.

HUGHES, J. M.; CULVER, D. H.; WHITE, J. W.; JARVIS, W. R.; MORGAN, W. M.; MUNN, V. P.; MOSSER, J. L.; EMORI, T. G. Nosocomial infection surveillance, 1980-1982. **MMWR CDC Surveill Summ**, v.32, n.4, p.1SS-16SS, 1983.

HURLEY, R. Acute Disseminated (Septicaemic) Moniliasis in Adults and Children. **Postgrad Med J**, v.40, p.644-53, Nov, 1964.

HURLEY, R.; WINNER, H. I. Pathogenicity in the Genus Candida. **Mycopathol Mycol Appl**, v.24, p.337-46, Dec 31, 1964.

JARVIS, W. R. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on Candida species. **Clin Infect Dis**, v.20, n.6, p.1526-30, Jun, 1995.

JARVIS, W. R.; WHITE, J. W.; MUNN, V. P.; MOSSER, J. L.; EMORI, T. G.; CULVER, D. H.; THORNSBERRY, C.; HUGHES, J. M. Nosocomial infection surveillance, 1983. **MMWR CDC Surveill Summ**, v.33, n.2, p.9SS-21SS, 1984.

JORDA-MARCOS, R.; ALVAREZ-LERMA, F.; JURADO, M.; PALOMAR, M.; NOLLA-SALAS, J.; LEON, M. A.; LEON, C. Risk factors for candidaemia in critically ill patients: a prospective surveillance study. **Mycoses**, v.50, n.4, p.302-10, Jul, 2007.

KALTENBACH, G.; VOGEL, T.; NOBLET-DICK, M.; HEITZ, D.; BERTHEL, M.; KUNTZMANN, F. [Candidemia in elderly people: apropos of 4 cases]. **Rev Med Interne**, v.23, n.3, p.328-31, Mar, 2002.

KARLOWICZ, M. G.; HASHIMOTO, L. N.; KELLY, R. E., JR.; BUESCHER, E. S. Should central venous catheters be removed as soon as candidemia is detected in neonates? **Pediatrics**, v.106, n.5, p.E63, Nov, 2000.

KAUFFMAN, C. A.; VAZQUEZ, J. A.; SOBEL, J. D.; GALLIS, H. A.; MCKINSEY, D. S.; KARCHMER, A. W.; SUGAR, A. M.; SHARKEY, P. K.; WISE, G. J.; MANGI, R.; MOSHER, A.; LEE, J. Y.; DISMUKES, W. E. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. The National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. **Clin Infect Dis**, v.30, n.1, p.14-8, Jan, 2000.

KAUFMAN, D. A.; GURKA, M. J.; HAZEN, K. C.; BOYLE, R.; ROBINSON, M.; GROSSMAN, L. B. Patterns of fungal colonization in preterm infants weighing less than 1000 grams at birth. **Pediatr Infect Dis J**, v.25, n.8, p.733-7, Aug, 2006.

KEDZIERSKA, J.; WEGRZYN, J.; KEDZIERSKA, A.; PIETRZYK, A. [Bacterial and fungal bloodstream infections in patients at the University Hospital of Cracow]. **Med Dosw Mikrobiol**, v.55, n.3, p.259-70, 2003.

KOJIC, E. M.; DAROUICHE, R. O. Candida infections of medical devices. **Clin Microbiol Rev**, v.17, n.2, p.255-67, Apr, 2004.

KRCMERY, V.; BARNES, A. J. Non-albicans Candida spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. **J Hosp Infect**, v.50, n.4, p.243-60, Apr, 2002.

KRCMERY, V., JR.; SPANIK, S.; KUNOVA, A.; TRUPL, J.; GRAUSOVA, S.; KRUPOVA, I.; MATEICKA, F.; PICHNOVA, E.; GREY, E.; SABO, A. Nosocomial *Candida krusei* fungemia in cancer patients: report of 10 cases and review. **J Chemother**, v.11, n.2, p.131-6, Apr, 1999.

LACAZ, C. S.; PORTO, E.; MARTINS, J. E. C.; HEINS-VACCARI, E. M.; MELO, N. T. **Tratado de Micologia Médica**. 9^a. ed. São Paulo: Sarvier, 2002.

LELEU, G.; AEGERTER, P.; GUIDET, B. Systemic candidiasis in intensive care units: a multicenter, matched-cohort study. **J Crit Care**, v.17, n.3, p.168-75, Sep, 2002.

LIN, M. Y.; CARMELI, Y.; ZUMSTEG, J.; FLORES, E. L.; TOLENTINO, J.; SREERAMOJU, P.; WEBER, S. G. Prior antimicrobial therapy and risk for hospital-acquired *Candida glabrata* and *Candida krusei* fungemia: a case-case-control study. **Antimicrob Agents Chemother**, v.49, n.11, p.4555-60, Nov, 2005.

LOCKART, S. R.; JOLY, S.; VARGAS, K.; SWAILS-WENGER, J.; ENGER, L.; SOLL, D. R. Natural defenses against colonization breakdown in the oral cavities of the elderly. **Journal of dental research**, v.78, p.857-858, 1999.

LOPEZ SASTRE, J. B.; COTO COTALLO, G. D.; FERNANDEZ COLOMER, B. Neonatal invasive candidiasis: a prospective multicenter study of 118 cases. **Am J Perinatol**, v.20, n.3, p.153-63, Apr, 2003.

LUPETTI, A.; TAVANTI, A.; DAVINI, P.; GHELARDI, E.; CORSINI, V.; MERUSI, I.; BOLDRINI, A.; CAMPA, M.; SENESI, S. Horizontal transmission of *Candida parapsilosis* candidemia in a neonatal intensive care unit. **J Clin Microbiol**, v.40, n.7, p.2363-9, Jul, 2002.

MACPHAIL, G. L.; TAYLOR, G. D.; BUCHANAN-CHELL, M.; ROSS, C.; WILSON, S.; KUREISHI, A. Epidemiology, treatment and outcome of candidemia: a five-year review at three Canadian hospitals. **Mycoses**, v.45, n.5-6, p.141-5, Jun, 2002.

MAGILL, S. S.; SHIELDS, C.; SEARS, C. L.; CHOTI, M.; MERZ, W. G. Triazole cross-resistance among *Candida* spp.: case report, occurrence among bloodstream isolates, and implications for antifungal therapy. **J Clin Microbiol**, v.44, n.2, p.529-35, Feb, 2006.

MAGILL, S. S.; SWOBODA, S. M.; JOHNSON, E. A.; MERZ, W. G.; PELZ, R. K.; LIPSETT, P. A.; HENDRIX, C. W. The association between anatomic site of *Candida* colonization, invasive candidiasis, and mortality in critically ill surgical patients. **Diagn Microbiol Infect Dis**, v.55, n.4, p.293-301, Aug, 2006.

MAGILL, S. S.; SWOBODA, S. M.; SHIELDS, C. E.; COLANTUONI, E. A.; FOTHERGILL, A. W.; MERZ, W. G.; LIPSETT, P. A.; HENDRIX, C. W. The epidemiology of *Candida* colonization and invasive candidiasis in a surgical intensive care unit where fluconazole prophylaxis is utilized: follow-up to a randomized clinical trial. **Ann Surg**, v.249, n.4, p.657-65, Apr, 2009.

MANZONI, P.; FARINA, D.; GALLETTTO, P.; LEONESSA, M.; PRIOLO, C.; ARISIO, R.; GOMIRATO, G. Type and number of sites colonized by fungi and risk of progression to invasive fungal infection in preterm neonates in neonatal intensive care unit. **J Perinat Med**, v.35, n.3, p.220-6, 2007.

MANZONI, P.; FARINA, D.; MONETTI, C.; PRIOLO, C.; LEONESSA, M.; GIOVANNONZZI, C.; GOMIRATO, G. Early-onset neutropenia is a risk factor for Candida colonization in very low-birth-weight neonates. **Diagn Microbiol Infect Dis**, v.57, n.1, p.77-83, Jan, 2007.

MARCHETTI, O.; BILLE, J.; FLUCKIGER, U.; EGGIMANN, P.; RUEF, C.; GARBINO, J.; CALANDRA, T.; GLAUSER, M. P.; TAUBER, M. G.; PITTET, D. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. **Clin Infect Dis**, v.38, n.3, p.311-20, Feb 1, 2004.

MARICHAL, P.; VANDEN BOSSCHE, H.; ODDS, F. C.; NOBELS, G.; WARNOCK, D. W.; TIMMERMAN, V.; VAN BROECKHOVEN, C.; FAY, S.; MOSE-LARSEN, P. Molecular biological characterization of an azole-resistant Candida glabrata isolate. **Antimicrob Agents Chemother**, v.41, n.10, p.2229-37, Oct, 1997.

MARR, K. A.; SEIDEL, K.; WHITE, T. C.; BOWDEN, R. A. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. **J Infect Dis**, v.181, n.1, p.309-16, Jan, 2000.

MARTIN, G. S.; MANNINO, D. M.; EATON, S.; MOSS, M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. **N Engl J Med**, v.348, n.16, p.1546-54, Apr 17, 2003.

MATSUMOTO, T.; NISHIMOTO, K. [Cutaneous manifestations of systemic mycoses]. **Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi**, v.44, n.3, p.193-6, 2003.

MCCULLOUGH, M. J.; ROSS, B. C.; READE, P. C. Candida albicans: a review of its history, taxonomy, epidemiology, virulence attributes, and methods of strain differentiation. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v.25, n.2, p.136-44, Apr, 1996.

MCGOWAN, J. E., JR.; BARNES, M. W.; FINLAND, M. Bacteremia at Boston City Hospital: Occurrence and mortality during 12 selected years (1935-1972), with special reference to hospital-acquired cases. **J Infect Dis**, v.132, n.3, p.316-35, Sep, 1975.

MCNEIL, M. M.; NASH, S. L.; HAJJEH, R. A.; PHELAN, M. A.; CONN, L. A.; PLIKAYTIS, B. D.; WARNOCK, D. W. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980-1997. **Clin Infect Dis**, v.33, n.5, p.641-7, Sep 1, 2001.

MEAN, M.; MARCHETTI, O.; CALANDRA, T. Bench-to-bedside review: Candida infections in the intensive care unit. **Crit Care**, v.12, n.1, p.204, 2008.

MEDRANO, D. J.; BRILHANTE, R. S.; CORDEIRO RDE, A.; ROCHA, M. F.; RABENHORST, S. H.; SIDRIM, J. J. Candidemia in a Brazilian hospital: the importance of *Candida parapsilosis*. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v.48, n.1, p.17-20, Jan-Feb, 2006.

MELLADO, E.; CUENCA-ESTRELLA, M.; REGADERA, J.; GONZALEZ, M.; DIAZ-GUERRA, T. M.; RODRIGUEZ-TUDELA, J. L. Sustained gastrointestinal colonization and systemic dissemination by *Candida albicans*, *Candida tropicalis* and *Candida parapsilosis* in adult mice. **Diagn Microbiol Infect Dis**, v.38, n.1, p.21-8, Sep, 2000.

MERZ, W. G. *Candida lusitanae*: frequency of recovery, colonization, infection, and amphotericin B resistance. **J Clin Microbiol**, v.20, n.6, p.1194-5, Dec, 1984.

MERZ, W. G.; KHAZAN, U.; JABRA-RIZK, M. A.; WU, L. C.; OSTERHOUT, G. J.; LEHMANN, P. F. Strain delineation and epidemiology of *Candida* (*Clavispora*) *lusitanae*. **J Clin Microbiol**, v.30, n.2, p.449-54, Feb, 1992.

MOREIRA-OLIVEIRA, M. S.; MIKAMI, Y.; MIYAJI, M.; IMAI, T.; SCHREIBER, A. Z.; MORETTI, M. L. Diagnosis of candidemia by polymerase chain reaction and blood culture: prospective study in a high-risk population and identification of variables associated with development of candidemia. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v.24, n.11, p.721-6, Nov, 2005.

MORGAN, J.; MELTZER, M. I.; PLIKAYTIS, B. D.; SOFAIR, A. N.; HUIE-WHITE, S.; WILCOX, S.; HARRISON, L. H.; SEABERG, E. C.; HAJJEH, R. A.; TEUTSCH, S. M. Excess mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: a case-control study using data from population-based candidemia surveillance. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v.26, n.6, p.540-7, Jun, 2005.

MORRELL, M.; FRASER, V. J.; KOLLEF, M. H. 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**, v.49, n.9, p.3640-5, Sep, 2005.

MULLEN, C. A.; ABD EL-BAKI, H.; SAMIR, H.; TARRAND, J. J.; ROLSTON, K. V. Non-*albicans* *Candida* is the most common cause of candidemia in pediatric cancer patients. **Support Care Cancer**, v.11, n.5, p.321-5, May, 2003.

NGUYEN, M. H.; CLANCY, C. J.; YU, V. L.; YU, Y. C.; MORRIS, A. J.; SNYDMAN, D. R.; SUTTON, D. A.; RINALDI, M. G. Do in vitro susceptibility data predict the microbiologic response to amphotericin B? Results of a prospective study of patients with *Candida* fungemia. **J Infect Dis**, v.177, n.2, p.425-30, Feb, 1998.

NUCCI, M.; ANAISSIE, E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? **Clin Infect Dis**, v.33, n.12, p.1959-67, Dec 15, 2001.

NUCCI, M.; ANAISSIE, E. Candidemia in patients with cancer: are persistent neutropenia and severity of illness score still relevant? **Clin Infect Dis**, v.40, n.7, p.1063-4; author reply 1064-7, Apr 1, 2005.

NUCCI, M.; COLOMBO, A. L. Risk factors for breakthrough candidemia. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v.21, n.3, p.209-11, Mar, 2002.

NUCCI, M.; COLOMBO, A. L. Candidemia due to *Candida tropicalis*: clinical, epidemiologic, and microbiologic characteristics of 188 episodes occurring in tertiary care hospitals. **Diagn Microbiol Infect Dis**, v.58, n.1, p.77-82, May, 2007.

NUCCI, M.; COLOMBO, A. L.; SILVEIRA, F.; RICHTMANN, R.; SALOMAO, R.; BRANCHINI, M. L.; SPECTOR, N. Risk factors for death in patients with candidemia. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v.19, n.11, p.846-50, Nov, 1998.

NUCCI, M.; PULCHERI, W.; SPECTOR, N.; BUENO, A. P.; BACHA, P. C.; CAIUBY, M. J.; DEROSI, A.; COSTA, R.; MORAIS, J. C.; DE OLIVEIRA, H. P. Fungal infections in neutropenic patients. A 8-year prospective study. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v.37, n.5, p.397-406, Sep-Oct, 1995.

NUCCI, M.; SCHECHTER, M.; SPECTOR, N.; PULCHERI, W.; CAIUBY, M. J.; MORAIS, J. C.; MACEIRA, J.; DE CARVALHO, D. M.; DE OLIVEIRA, H. P. Antibiotic regimen as an independent risk factor for disseminated fungal infections in neutropenic patients in Brazil. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v.89, n.1, p.107-10, Jan-Feb, 1995.

NUCCI, M.; SILVEIRA, M. I.; SPECTOR, N.; SILVEIRA, F.; VELASCO, E.; MARTINS, C. A.; DEROSI, A.; COLOMBO, A. L.; PULCHERI, W. Fungemia in cancer patients in Brazil: predominance of non-albicans species. **Mycopathologia**, v.141, n.2, p.65-8, 1998.

ODDS, F. C. Pathogenesis of *Candida* infections. **J Am Acad Dermatol**, v.31, n.3 Pt 2, p.S2-5, Sep, 1994.

OLAECHEA, P. M.; PALOMAR, M.; LEON-GIL, C.; ALVAREZ-LERMA, F.; JORDA, R.; NOLLA-SALAS, J.; LEON-REGIDOR, M. A. Economic impact of *Candida* colonization and *Candida* infection in the critically ill patient. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v.23, n.4, p.323-30, Apr, 2004.

OLLERT, M. W.; WENDE, C.; GORLICH, M.; MCMULLAN-VOGEL, C. G.; BORG-VON ZEPPELIN, M.; VOGEL, C. W.; KORTING, H. C. Increased expression of *Candida albicans* secretory proteinase, a putative virulence factor, in isolates from human immunodeficiency virus-positive patients. **J Clin Microbiol**, v.33, n.10, p.2543-9, Oct, 1995.

OSTROSKY-ZEICHNER, L. New approaches to the risk of *Candida* in the intensive care unit. **Curr Opin Infect Dis**, v.16, n.6, p.533-7, Dec, 2003.

OSTROSKY-ZEICHNER, L.; REX, J. H.; PAPPAS, P. G.; HAMILL, R. J.; LARSEN, R. A.; HOROWITZ, H. W.; POWDERLY, W. G.; HYSLOP, N.; KAUFFMAN, C. A.; CLEARY, J.; MANGINO, J. E.; LEE, J. Antifungal susceptibility survey of 2,000 bloodstream *Candida* isolates in the United States. **Antimicrob Agents Chemother**, v.47, n.10, p.3149-54, Oct, 2003.

PAPPAS, P. G.; KAUFFMAN, C. A.; ANDES, D.; BENJAMIN, D. K., JR.; CALANDRA, T. F.; EDWARDS, J. E., JR.; FILLER, S. G.; FISHER, J. F.; KULLBERG, B. J.; OSTROSKY-ZEICHNER, L.; REBOLI, A. C.; REX, J. H.; WALSH, T. J.; SOBEL, J. D. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. **Clin Infect Dis**, v.48, n.5, p.503-35, Mar 1, 2009.

PAPPAS, P. G.; REX, J. H.; LEE, J.; HAMILL, R. J.; LARSEN, R. A.; POWDERLY, W.; KAUFFMAN, C. A.; HYSLOP, N.; MANGINO, J. E.; CHAPMAN, S.; HOROWITZ, H. W.; EDWARDS, J. E.; DISMUKES, W. E. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. **Clin Infect Dis**, v.37, n.5, p.634-43, Sep 1, 2003.

PAPPAS, P. G.; REX, J. H.; SOBEL, J. D.; FILLER, S. G.; DISMUKES, W. E.; WALSH, T. J.; EDWARDS, J. E. Guidelines for treatment of candidiasis. **Clin Infect Dis**, v.38, n.2, p.161-89, Jan 15, 2004.

PASQUALOTTO, A. C.; NEDEL, W. L.; MACHADO, T. S.; SEVERO, L. C. A 9-year study comparing risk factors and the outcome of paediatric and adults with nosocomial candidaemia. **Mycopathologia**, v.160, n.2, p.111-6, Sep, 2005.

PASQUALOTTO, A. C.; NEDEL, W. L.; MACHADO, T. S.; SEVERO, L. C. Risk factors and outcome for nosocomial breakthrough candidaemia. **J Infect**, v.52, n.3, p.216-22, Mar, 2006.

PASSOS, X. S.; COSTA, C. R.; ARAUJO, C. R.; NASCIMENTO, E. S.; E SOUZA, L. K.; FERNANDES ODE, F.; SALES, W. S.; SILVA MDO, R. Species distribution and antifungal susceptibility patterns of *Candida* spp. bloodstream isolates from a Brazilian tertiary care hospital. **Mycopathologia**, v.163, n.3, p.145-51, Mar, 2007.

PEMAN, J.; CANTON, E.; ESPINEL-INGROFF, A. Antifungal drug resistance mechanisms. **Expert Rev Anti Infect Ther**, v.7, n.4, p.453-60, May, 2009.

PEMAN, J.; CANTON, E.; ORERO, A.; VIUDES, A.; FRASQUET, J.; GOBERNADO, M. [Epidemiology of candidemia in Spain - Multicenter study]. **Rev Iberoam Micol**, v.19, n.1, p.30-35, Mar, 2002.

PERES-BOTA, D.; RODRIGUEZ-VILLALOBOS, H.; DIMOPOULOS, G.; MELOT, C.; VINCENT, J. L. Potential risk factors for infection with *Candida* spp. in critically ill patients. **Clin Microbiol Infect**, v.10, n.6, p.550-5, Jun, 2004.

PERES BOTA, D.; LOPES FERREIRA, F.; MELOT, C.; VINCENT, J. L. Body temperature alterations in the critically ill. **Intensive Care Med**, v.30, n.5, p.811-6, May, 2004.

PERFECT, J. R. Antifungal resistance: the clinical front. **Oncology (Williston Park)**, v.18, n.14 Suppl 13, p.15-22, Dec, 2004.

PFALLER, M. A.; DIEKEMA, D. J. Role of sentinel surveillance of candidemia: trends in species distribution and antifungal susceptibility. **J Clin Microbiol**, v.40, n.10, p.3551-7, Oct, 2002.

PFALLER, M. A.; DIEKEMA, D. J. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. **Clin Microbiol Rev**, v.20, n.1, p.133-63, Jan, 2007.

PFALLER, M. A.; DIEKEMA, D. J.; GIBBS, D. L.; NEWELL, V. A.; NAGY, E.; DOBIASOVA, S.; RINALDI, M.; BARTON, R.; VESELOV, A. *Candida krusei*, a multidrug-resistant opportunistic fungal pathogen: geographic and temporal trends from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005. **J Clin Microbiol**, v.46, n.2, p.515-21, Feb, 2008.

PFALLER, M. A.; DIEKEMA, D. J.; JONES, R. N.; SADER, H. S.; FLUIT, A. C.; HOLLIS, R. J.; MESSER, S. A. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY antimicrobial surveillance program. **J Clin Microbiol**, v.39, n.9, p.3254-9, Sep, 2001.

PFALLER, M. A.; JONES, R. N.; DOERN, G. V.; FLUIT, A. C.; VERHOEF, J.; SADER, H. S.; MESSER, S. A.; HOUSTON, A.; COFFMAN, S.; HOLLIS, R. J. International surveillance of blood stream infections due to *Candida* species in the European SENTRY Program: species distribution and antifungal susceptibility including the investigational triazole and echinocandin agents. SENTRY Participant Group (Europe). **Diagn Microbiol Infect Dis**, v.35, n.1, p.19-25, Sep, 1999.

PFALLER, M. A.; JONES, R. N.; DOERN, G. V.; SADER, H. S.; MESSER, S. A.; HOUSTON, A.; COFFMAN, S.; HOLLIS, R. J. Bloodstream infections due to *Candida* species: SENTRY antimicrobial surveillance program in North America and Latin America, 1997-1998. **Antimicrob Agents Chemother**, v.44, n.3, p.747-51, Mar, 2000.

PFALLER, M. A.; JONES, R. N.; MESSER, S. A.; EDMOND, M. B.; WENZEL, R. P. National surveillance of nosocomial blood stream infection due to *Candida albicans*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE Program. **Diagn Microbiol Infect Dis**, v.31, n.1, p.327-32, May, 1998a.

PFALLER, M. A.; JONES, R. N.; MESSER, S. A.; EDMOND, M. B.; WENZEL, R. P. National surveillance of nosocomial blood stream infection due to species of *Candida* other than *Candida albicans*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE Program. SCOPE Participant Group. Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic. **Diagn Microbiol Infect Dis**, v.30, n.2, p.121-9, Feb, 1998b.

PFALLER, M. A.; MESSER, S. A.; BOYKEN, L.; TENDOLKAR, S.; HOLLIS, R. J.; DIEKEMA, D. J. Variation in susceptibility of bloodstream isolates of *Candida glabrata* to fluconazole according to patient age and geographic location. **J Clin Microbiol**, v.41, n.5, p.2176-9, May, 2003.

PICAZO, J. J.; GONZALEZ-ROMO, F.; CANDEL, F. J. Candidemia in the critically ill patient. **Int J Antimicrob Agents**, v.32 Suppl 2, p.S83-5, Nov, 2008.

PIETRUCHA-DILANCHIAN, P.; LEWIS, R. E.; AHMAD, H.; LECHIN, A. E. *Candida lusitanae* catheter-related sepsis. **Ann Pharmacother**, v.35, n.12, p.1570-4, Dec, 2001.

PITTET, D.; WENZEL, R. P. Nosocomial bloodstream infections. Secular trends in rates, mortality, and contribution to total hospital deaths. **Arch Intern Med**, v.155, n.11, p.1177-84, Jun 12, 1995.

POSTERARO, B.; BRUNO, S.; BOCCIA, S.; RUGGIERO, A.; SANGUINETTI, M.; ROMANO SPICA, V.; RICCIARDI, G.; FADDA, G. *Candida parapsilosis* bloodstream infection in pediatric oncology patients: results of an epidemiologic investigation. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v.25, n.8, p.641-5, Aug, 2004.

PRENTICE, H. G.; KIBBLER, C. C.; PRENTICE, A. G. Towards a targeted, risk-based, antifungal strategy in neutropenic patients. **Br J Haematol**, v.110, n.2, p.273-84, Aug, 2000.

RAAD, I.; HANNA, H.; BOKTOUR, M.; GIRGAWY, E.; DANAWI, H.; MARDANI, M.; KONTOYIANNIS, D.; DAROUICHE, R.; HACHEM, R.; BODEY, G. P. Management of central venous catheters in patients with cancer and candidemia. **Clin Infect Dis**, v.38, n.8, p.1119-27, Apr 15, 2004.

RANGEL-FRAUSTO, M. S.; WIBLIN, T.; BLUMBERG, H. M.; SAIMAN, L.; PATTERSON, J.; RINALDI, M.; PFALLER, M.; EDWARDS, J. E., JR.; JARVIS, W.; DAWSON, J.; WENZEL, R. P. 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**, v.29, n.2, p.253-8, Aug, 1999.

RAUTEMAA, R.; RICHARDSON, M.; PFALLER, M.; KOUKILA-KAHKOLA, P.; PERHEENTUPA, J.; SAXEN, H. Decreased susceptibility of *Candida albicans* to azole antifungals: a complication of long-term treatment in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) patients. **J Antimicrob Chemother**, v.60, n.4, p.889-92, Oct, 2007.

REAGAN, D. R.; PFALLER, M. A.; HOLLIS, R. J.; WENZEL, R. P. Characterization of the sequence of colonization and nosocomial candidemia using DNA fingerprinting and a DNA probe. **J Clin Microbiol**, v.28, n.12, p.2733-8, Dec, 1990.

RENTZ, A. M.; HALPERN, M. T.; BOWDEN, R. The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness. **Clin Infect Dis**, v.27, n.4, p.781-8, Oct, 1998.

REX, J. H.; PFALLER, M. A.; BARRY, A. L.; NELSON, P. W.; WEBB, C. D. Antifungal susceptibility testing of isolates from a randomized, multicenter trial of fluconazole versus amphotericin B as treatment of nonneutropenic patients with

candidemia. NIAID Mycoses Study Group and the Candidemia Study Group. **Antimicrob Agents Chemother**, v.39, n.1, p.40-4, Jan, 1995.

REX, J. H.; WALSH, T. J.; SOBEL, J. D.; FILLER, S. G.; PAPPAS, P. G.; DISMUKES, W. E.; EDWARDS, J. E. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. **Clin Infect Dis**, v.30, n.4, p.662-78, Apr, 2000.

RICHET, H.; ROUX, P.; DES CHAMPS, C.; ESNAULT, Y.; ANDREMONT, A. Candidemia in French hospitals: incidence rates and characteristics. **Clin Microbiol Infect**, v.8, n.7, p.405-12, Jul, 2002.

RODERO, L.; DAVEL, G.; SORIA, M.; VIVOT, W.; CORDOBA, S.; CANTEROS, C. E.; SAPORITI, A. Multicenter study of fungemia due to yeasts in Argentina. **Rev Argent Microbiol**, v.37, n.4, p.189-95, Oct-Dec, 2005.

RODRIGUEZ, D.; ALMIRANTE, B.; PARK, B. J.; CUENCA-ESTRELLA, M.; PLANES, A. M.; SANCHEZ, F.; GENE, A.; XERCAVINS, M.; FONTANALS, D.; RODRIGUEZ-TUDELA, J. L.; WARNOCK, D. W.; PAHISSA, A. Candidemia in neonatal intensive care units: Barcelona, Spain. **Pediatr Infect Dis J**, v.25, n.3, p.224-9, Mar, 2006.

ROILIDES, E.; FARMAKI, E.; EVDORIDOU, J.; DOTIS, J.; HATZIOANNIDIS, E.; TSIVITANIDOU, M.; BIBASHI, E.; FILIOTI, I.; SOFIANOU, D.; GIL-LAMAIGNERE, C.; MUELLER, F. M.; KREMENOPOULOS, G. Neonatal candidiasis: analysis of epidemiology, drug susceptibility, and molecular typing of causative isolates. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v.23, n.10, p.745-50, Oct, 2004.

RUHNKE, M. Epidemiology of *Candida albicans* infections and role of non-*Candida albicans* yeasts. **Curr Drug Targets**, v.7, n.4, p.495-504, Apr, 2006.

SAFDAR, A.; BANNISTER, T. W.; SAFDAR, Z. The predictors of outcome in immunocompetent patients with hematogenous candidiasis. **Int J Infect Dis**, v.8, n.3, p.180-6, May, 2004.

SAFDAR, A.; VAN RHEE, F.; HENSLEE-DOWNEY, J. P.; SINGHAL, S.; MEHTA, J. *Candida glabrata* and *Candida krusei* fungemia after high-risk allogeneic marrow transplantation: no adverse effect of low-dose fluconazole prophylaxis on incidence and outcome. **Bone Marrow Transplant**, v.28, n.9, p.873-8, Nov, 2001.

SAIMAN, L.; LUDINGTON, E.; DAWSON, J. D.; PATTERSON, J. E.; RANGEL-FRAUSTO, S.; WIBLIN, R. T.; BLUMBERG, H. M.; PFALLER, M.; RINALDI, M.; EDWARDS, J. E.; WENZEL, R. P.; JARVIS, W. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. **Pediatr Infect Dis J**, v.20, n.12, p.1119-24, Dec, 2001.

SAIMAN, L.; LUDINGTON, E.; PFALLER, M.; RANGEL-FRAUSTO, S.; WIBLIN, R. T.; DAWSON, J.; BLUMBERG, H. M.; PATTERSON, J. E.; RINALDI, M.; EDWARDS, J. E.; WENZEL, R. P.; JARVIS, W. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive

Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. **Pediatr Infect Dis J**, v.19, n.4, p.319-24, Apr, 2000.

SALES JUNIOR, J. A. Sepsis Brasil: estudo epidemiológico da sepsis. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, 2006.

SALES JUNIOR, J. A.; DAVID, C. M.; HATUM, R.; JAPIASSÚ, A.; PINHEIRO, C. T. S.; FRIEDMAN, G.; SILVA, O. B.; DIAS, M. D. A.; KOTERBA, E.; DIAS, F. S.; PIRAS, C.; LUIZ, R. R. Sepsis Brasil: estudo epidemiológico da sepsis em unidades de terapia intensiva brasileira. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v.18, n.1, p.9-13, 2006.

SAN MIGUEL, L. G.; COBO, J.; OTHEO, E.; SANCHEZ-SOUSA, A.; ABRAIRA, V.; MORENO, S. Secular trends of candidemia in a large tertiary-care hospital from 1988 to 2000: emergence of *Candida parapsilosis*. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v.26, n.6, p.548-52, Jun, 2005.

SANCHEZ, V.; VAZQUEZ, J. A.; BARTH-JONES, D.; DEMBRY, L.; SOBEL, J. D.; ZERVOS, M. J. Nosocomial acquisition of *Candida parapsilosis*: an epidemiologic study. **Am J Med**, v.94, n.6, p.577-82, Jun, 1993.

SANDVEN, P. Epidemiology of candidemia. **Rev Iberoam Micol**, v.17, n.3, p.73-81, Sep, 2000.

SANDVEN, P.; BEVANGER, L.; DIGRANES, A.; HAUKLAND, H. H.; MANNSAKER, T.; GAUSTAD, P. Candidemia in Norway (1991 to 2003): results from a nationwide study. **J Clin Microbiol**, v.44, n.6, p.1977-81, Jun, 2006.

SANGLARD, D.; ODDS, F. C. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. **Lancet Infect Dis**, v.2, n.2, p.73-85, Feb, 2002.

SARVIKIVI, E.; LYYTIKAINEN, O.; SOLL, D. R.; PUJOL, C.; PFALLER, M. A.; RICHARDSON, M.; KOUKILA-KAHKOLA, P.; LUUKKAINEN, P.; SAXEN, H. Emergence of fluconazole resistance in a *Candida parapsilosis* strain that caused infections in a neonatal intensive care unit. **J Clin Microbiol**, v.43, n.6, p.2729-35, Jun, 2005.

SEIFERT, H.; CORNELLY, O.; SEGGEWISS, K.; DECKER, M.; STEFANIK, D.; WISPLINGHOFF, H.; FATKENHEUER, G. Bloodstream infection in neutropenic cancer patients related to short-term nontunneled catheters determined by quantitative blood cultures, differential time to positivity, and molecular epidemiological typing with pulsed-field gel electrophoresis. **J Clin Microbiol**, v.41, n.1, p.118-23, Jan, 2003.

SENDID, B.; COTTEAU, A.; FRANCOIS, N.; D'HAVELOOSE, A.; STANDAERT, A.; CAMUS, D.; POULAIN, D. Candidemia and antifungal therapy in a French University Hospital: rough trends over a decade and possible links. **BMC Infect Dis**, v.6, p.80, 2006.

SHIN, J. H.; KEE, S. J.; SHIN, M. G.; KIM, S. H.; SHIN, D. H.; LEE, S. K.; SUH, S. P.; RYANG, D. W. Biofilm production by isolates of *Candida* species recovered from nonneutropenic patients: comparison of bloodstream isolates with isolates from other sources. **J Clin Microbiol**, v.40, n.4, p.1244-8, Apr, 2002.

SIDRIM, J. J. C. Micoses oportunistas. In: SIDRIM, J. J. C.; MOREIRA, J. L. B. M. (Ed.). **Fundamentos Clínicos e Laboratoriais da Micologia Médica**. 1^a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999, cap.15, p.171-190.

SILVA, A. P.; MIRANDA, I. M.; LISBOA, C.; PINA-VAZ, C.; RODRIGUES, A. G. Prevalence, Distribution and Antifungal Susceptibility Profile of *Candida parapsilosis*, *C. orthopsilosis* and *C. metapsilosis* in a Tertiary Care Hospital. **J Clin Microbiol**, Jun 3, 2009.

SILVA, V.; CABRERA, M.; DIAZ, M. C.; ABARCA, C.; HERMOSILLA, G. [Prevalence of *Candida albicans* serotypes in blood isolates in Chile, and first report of *Candida dubliniensis* candidemia]. **Rev Iberoam Micol**, v.20, n.2, p.46-51, Jun, 2003.

SILVA, V.; ZEPEDA, G.; RYBAK, M. E.; FEBRE, N. [Yeast carriage on the hands of Medicine students]. **Rev Iberoam Micol**, v.20, n.2, p.41-5, Jun, 2003.

SILVA, V. V.; DIAZ, J. M. C.; FEBRE, N. Vigilancia de la resistencia de levaduras a antifúngicos. **Rev Chil Infect**, v.19, n.2, p.149-156, 2002.

SINGHI, S.; RAO, D. S.; CHAKRABARTI, A. *Candida* colonization and candidemia in a pediatric intensive care unit. **Pediatr Crit Care Med**, v.9, n.1, p.91-5, Jan, 2008.

SOBEL, J. D. The Emergence of Non-albicans *Candida* Species as Causes of Invasive Candidiasis and Candidemia. **Curr Infect Dis Rep**, v.8, n.6, p.427-33, Nov, 2006.

SOTA, M.; EZPELETA, C.; CISTERNA, R. [Description of 165 episodes of fungemia: A multicenter study.]. **Rev Iberoam Micol**, v.16, n.1, p.30-5, Mar, 1999.

SULLIVAN, D. J.; MORAN, G. P.; PINJON, E.; AL-MOSAID, A.; STOKES, C.; VAUGHAN, C.; COLEMAN, D. C. Comparison of the epidemiology, drug resistance mechanisms, and virulence of *Candida dubliniensis* and *Candida albicans*. **FEMS Yeast Res**, v.4, n.4-5, p.369-76, Jan, 2004.

SWOBODA, S. M.; MERZ, W. G.; LIPSETTA, P. A. Candidemia: the impact of antifungal prophylaxis in a surgical intensive care unit. **Surg Infect (Larchmt)**, v.4, n.4, p.345-54, Winter, 2003.

TAPIA, C.; LEON, E.; PALAVECINO, E. [Antifungal susceptibility of yeasts by Etest. Comparison of 3 media]. **Rev Med Chil**, v.131, n.3, p.299-302, Mar, 2003.

TAYLOR, B. N.; HARRER, T.; PSCHIEDL, E.; SCHWEIZER, A.; ROLLINGHOFF, M.; SCHROPPEL, K. Surveillance of nosocomial transmission of *Candida albicans* in an intensive care unit by DNA fingerprinting. **J Hosp Infect**, v.55, n.4, p.283-9, Dec, 2003.

TOALA, P.; SCHROEDER, S. A.; DALY, A. K.; FINLAND, M. Candida at Boston City Hospital. Clinical and epidemiological characteristics and susceptibility to eight antimicrobial agents. **Arch Intern Med**, v.126, n.6, p.983-9, Dec, 1970.

TORTORANO, A. M.; BIRAGHI, E.; ASTOLFI, A.; OSSI, C.; TEJADA, M.; FARINA, C.; PERIN, S.; BONACCORSO, C.; CAVANNA, C.; RABALLO, A.; GROSSI, A. European Confederation of Medical Mycology (ECMM) prospective survey of candidaemia: report from one Italian region. **J Hosp Infect**, v.51, n.4, p.297-304, Aug, 2002.

TORTORANO, A. M.; KIBBLER, C.; PEMAN, J.; BERNHARDT, H.; KLINGSPOR, L.; GRILLOT, R. Candidaemia in Europe: epidemiology and resistance. **Int J Antimicrob Agents**, v.27, n.5, p.359-66, May, 2006.

TORTORANO, A. M.; PEMAN, J.; BERNHARDT, H.; KLINGSPOR, L.; KIBBLER, C. C.; FAURE, O.; BIRAGHI, E.; CANTON, E.; ZIMMERMANN, K.; SEATON, S.; GRILLOT, R. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v.23, n.4, p.317-22, Apr, 2004.

TOYA, S. P.; SCHRAUFNAGEL, D. E.; TZELEPIS, G. E. Candiduria in intensive care units: association with heavy colonization and candidaemia. **J Hosp Infect**, v.66, n.3, p.201-6, Jul, 2007.

TRICK, W. E.; FRIDKIN, S. K.; EDWARDS, J. R.; HAJJEH, R. A.; GAYNES, R. P. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. **Clin Infect Dis**, v.35, n.5, p.627-30, Sep 1, 2002.

VELASCO, E.; THULER, L. C.; MARTINS, C. A.; NUCCI, M.; DIAS, L. M.; GONCALVES, V. M. Epidemiology of bloodstream infections at a cancer center. **Sao Paulo Med J**, v.118, n.5, p.131-8, Sep 7, 2000.

VERDUYN LUNEL, F. M.; MEIS, J. F.; VOSS, A. Nosocomial fungal infections: candidemia. **Diagn Microbiol Infect Dis**, v.34, n.3, p.213-20, Jul, 1999.

VISCOLI, C.; GIRMENIA, C.; MARINUS, A.; COLLETTE, L.; MARTINO, P.; VANDERCAM, B.; DOYEN, C.; LEBEAU, B.; SPENCE, D.; KRCMERY, V.; DE PAUW, B.; MEUNIER, F. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). **Clin Infect Dis**, v.28, n.5, p.1071-9, May, 1999.

VIUDES, A.; PEMAN, J.; CANTON, E.; SALAVERT, M.; UBEDA, P.; LOPEZ-RIBOT, J. L.; GOBERNADO, M. Two cases of fungemia due to *Candida lusitanae* and a literature review. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v.21, n.4, p.294-9, Apr, 2002.

VIUDES, A.; PEMAN, J.; CANTON, E.; UBEDA, P.; LOPEZ-RIBOT, J. L.; GOBERNADO, M. Candidemia at a tertiary-care hospital: epidemiology, treatment,

clinical outcome and risk factors for death. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v.21, n.11, p.767-74, Nov, 2002.

VOSS, A.; HOLLIS, R. J.; PFALLER, M. A.; WENZEL, R. P.; DOEBBELING, B. N. Investigation of the sequence of colonization and candidemia in nonneutropenic patients. **J Clin Microbiol**, v.32, n.4, p.975-80, Apr, 1994.

VOSS, A.; KLUYTMANS, J. A.; KOELEMAN, J. G.; SPANJAARD, L.; VANDENBROUCKE-GRAULS, C. M.; VERBRUGH, H. A.; VOS, M. C.; WEERSINK, A. Y.; HOOGKAMP-KORSTANJE, J. A.; MEIS, J. F. Occurrence of yeast bloodstream infections between 1987 and 1995 in five Dutch university hospitals. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v.15, n.12, p.909-12, Dec, 1996.

VOSS, A.; LE NOBLE, J. L.; VERDUYN LUNEL, F. M.; FOUODRAINE, N. A.; MEIS, J. F. Candidemia in intensive care unit patients: risk factors for mortality. **Infection**, v.25, n.1, p.8-11, Jan-Feb, 1997.

WEEMS, J. J., JR. Candida parapsilosis: epidemiology, pathogenicity, clinical manifestations, and antimicrobial susceptibility. **Clin Infect Dis**, v.14, n.3, p.756-66, Mar, 1992.

WENZEL, R. P.; GENNINGS, C. Bloodstream infections due to Candida species in the intensive care unit: identifying especially high-risk patients to determine prevention strategies. **Clin Infect Dis**, v.41 Suppl 6, p.S389-93, Sep 15, 2005.

WEY, S. B.; MORI, M.; PFALLER, M. A.; WOOLSON, R. F.; WENZEL, R. P. Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. **Arch Intern Med**, v.148, n.12, p.2642-5, Dec, 1988.

WEY, S. B.; MORI, M.; PFALLER, M. A.; WOOLSON, R. F.; WENZEL, R. P. Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case-control study. **Arch Intern Med**, v.149, n.10, p.2349-53, Oct, 1989.

WHITE, T. C.; MARR, K. A.; BOWDEN, R. A. Clinical, cellular, and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance. **Clin Microbiol Rev**, v.11, n.2, p.382-402, Apr, 1998.

WINGARD, J. R. Infections due to resistant Candida species in patients with cancer who are receiving chemotherapy. **Clin Infect Dis**, v.19 Suppl 1, p.S49-53, Aug, 1994.

WINGARD, J. R. Importance of Candida species other than C. albicans as pathogens in oncology patients. **Clin Infect Dis**, v.20, n.1, p.115-25, Jan, 1995.

WINGARD, J. R.; MERZ, W. G.; RINALDI, M. G.; JOHNSON, T. R.; KARP, J. E.; SARAL, R. Increase in Candida krusei infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. **N Engl J Med**, v.325, n.18, p.1274-7, Oct 31, 1991.

WISPLINGHOFF, H.; BISCHOFF, T.; TALLENT, S. M.; SEIFERT, H.; WENZEL, R. P.; EDMOND, M. B. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of

24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. **Clin Infect Dis**, v.39, n.3, p.309-17, Aug 1, 2004.

WISPLINGHOFF, H.; SEIFERT, H.; TALLENT, S. M.; BISCHOFF, T.; WENZEL, R. P.; EDMOND, M. B. Nosocomial bloodstream infections in pediatric patients in United States hospitals: epidemiology, clinical features and susceptibilities. **Pediatr Infect Dis J**, v.22, n.8, p.686-91, Aug, 2003.

XAVIER, P. C.; CHANG, M. R.; NUNES, M. O.; PALHARES, D. B.; SILVA, R. A.; BONFIM, G. F.; ALMEIDA JUNIOR, N. F. Neonatal candidemia in a public hospital in Mato Grosso do Sul. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.41, n.5, p.459-63, Sep-Oct, 2008.

YAMAMURA, D. L.; ROTSTEIN, C.; NICOLLE, L. E.; IOANNOU, S. Candidemia at selected Canadian sites: results from the Fungal Disease Registry, 1992-1994. Fungal Disease Registry of the Canadian Infectious Disease Society. **CMAJ**, v.160, n.4, p.493-9, Feb 23, 1999.

YANG, Y. L.; LI, S. Y.; CHENG, H. H.; LO, H. J. The trend of susceptibilities to amphotericin B and fluconazole of *Candida* species from 1999 to 2002 in Taiwan. **BMC Infect Dis**, v.5, p.99, 2005.

APÊNDICE A - Formulário para coleta de dados do prontuário médico.

Projeto Candidemia HU-UFMS

Cepa: _____ Espécie: _____ Setor de internação: _____

Data coleta (micro): ____/____/____ Data da hemocultura + : ____/____/____

RG – HU:

--	--	--	--	--	--	--

Nome: _____

Sexo: () Masc () Fem Idade(época da coleta): _____ Data nascimento: ____/____/____

Data Internação: ____/____/____ APGAR: ____/____ Idade gestacional: ____ semanas

Peso: _____

Procedência: _____ Naturalidade: _____

Causa/diagnóstico na internação:

Doença/infecção atual:

Dias entre internação e hemocultura +: _____

Evolução: () alta: _____ dias de internação () óbito: _____ dias de internação

Dias entre hemocultura + e óbito: _____

Doença de base (que pode ter contribuído para ocorrer a candidemia):

- | | | | |
|-------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------|
| () HIV positivo | () Câncer (tumor sólido) | () Leucemia | () Diabetes |
| () Doença cardíaca: _____ | | () Doença Membrana Hialina | |
| () Doença pulmonar: _____ | | () Doença hepática: _____ | |
| () Doença neurológica: _____ | | () Insuficiência renal: _____ | |
| () Transplante: _____ | | () Outra: _____ | |
| () Doença auto-imune: _____ | | | |

Condições clínicas na ocasião do episódio da candidemia:

- () Febre($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$) () Dispneia () Diarréia () Lesão de pele(envolvendo Candida)
 () Candidíase oral () Convulsão () Anasarca () Hipotensão (sistólica $\leq 90\text{mm}$)
 () Infecção urinária por Candida () Mialgia () Taquicardia () Pneumonia
 () Outro tipo de infecção por Candida (retinite, meningite, osteomielite):
-

Condições de risco anteriores a candidemia:

- () Uso de corticóide(dexametasona e outros) () Neutropenia (≤ 500 neutrófilos) () Plaquetopenia
 () Leucocitose () Leucopenia () Internado em UTI/CTI () Diálise
 () Ventilação mecânica () Sonda vesical () Colonização prévia por levedura/Candida
 () Cateter venoso central () Nutrição Parenteral total () Sonda nasogástrica/orogástrica
 () Dreno () Cirurgia (até 30 dias antes da hemo +) () Cirurgia abdominal () Vancomicina
 () Cateter umbilical () Carbapenêmicos (imipenem, meropenem) () Oclusão intestinal
 () Quimioterapia () Cefalosporinas 3ª e 4ª geração (ceftriaxona, ceftazidima, cefepime)
 () Prótese () Traqueostomia () Hospitalização prévia () Imunossupressão () Colostomia
 () Anti-retrovirais () Transfusão () Bloqueadores H2(cimetidina, ranitidina) () Omeprazol

Tratamento ANTIFÚNGICO: () SIM () NÃO, () Óbito antes ou no dia da hemocultura +
 () Óbito até 3 dias da hemocultura +

Tratamento sistêmico PRÉVIO (48 hrs antes) a candidemia: () SIM () NÃO

Antifúngico prévio	Início	Término	Dose (mg/dia)	Dias de tratamento

Uso de Micostatin e/ou Nistatina: () NÃO () SIM, Início:_____Término:_____

Tratamento antifúngico APÓS a coleta:

Antifúngico	Início	Término	Dose (mg/dia)	Dias de tratamento

Antifúngico de primeira escolha: () Fluconazol () Anfotericina B () Intraconazol () Outro:_____

Troca de antifúngico: () Fluco por AnB () AnB por Fluco () Outra:_____

Combinação de antifúngicos sistêmicos: () SIM _____ () NÃO

Dias entre hemocultura positiva e tratamento: _____

Antifungograma:

Antifúngico	MIC (µg/mL)	Resultado
Anfotericina B		
Fluconazol		
Itraconazol		

Antibióticos utilizados ANTES da coleta da hemocultura: Número de antibióticos: _____

1) _____ Início: _____ Término: _____

2) _____ Início: _____ Término: _____

3) _____ Início: _____ Término: _____

4) _____ Início: _____ Término: _____

5) _____ Início: _____ Término: _____

6) _____ Início: _____ Término: _____

7) _____ Início: _____ Término: _____

8) _____ Início: _____ Término: _____

Provável fonte de infecção (Candidemia):

() Cateter Venoso Central () Trato gastrointestinal () Outro: _____

Justificativa: _____

Hemograma (mais próximo do dia da coleta da hemocultura):

Hemácias: _____ Hemoglobina: _____ Hematócrito: _____ () Anemia

Leucócitos totais: _____ () Leucopenia () Leucocitose

Metamielócitos: _____ Bastonetes: _____ Segmentados: _____ % _____ totais Eosinófilos: _____

Linfócitos: _____ Monócitos: _____ Plaquetas: _____

Obs: _____

ANEXO A - Limites recomendados para CIMs de 24 e 48 horas para duas cepas de controle de qualidade para microdiluição em caldo.

Organismo	Agente Antifúngico	Faixa	24 horas	% dentro da Faixa	Faixa	48 horas	% dentro da Faixa
<i>Candida parapsilosis</i> ATCC® 22019	Anfotericina B	0,25-2,0	0,5	97	0,5-4,0	2,0	92
	Fluconazol	0,5-4,0	2,0	98	1,0-4,0	2,0	99
	Itraconazol	0,12-0,5	0,25	96	0,12-0,5	0,25	98
<i>Candida krusei</i> ATCC® 6258	Anfotericina B	0,5-2,0	1,0	100	1,0-4,0	2,0	100
	Fluconazol	8,0-64	16	100	16-128	32	100
	Itraconazol	0,12-1,0	0,5	96	0,25-1,0	0,5	100

Fonte: Documento M27-A2, NCCLS, 2002.

ANEXO B - Diretrizes de interpretação dos testes de sensibilidade *in vitro* das espécies de *Candida*.

Antifúngico	Sensível (µg/mL)	Sensível Dose Dependente (µg/mL)	Resistente (µg/mL)
Fluconazol	≤8	16-32	≥64
Itraconazol	≤0,125	0,25-0,5	≥1

Fonte: Documento M27-A2, NCCLS, 2002.

ANEXO C – Carta de aprovação pelo comitê de ética em pesquisa.



Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Comitê de Ética em Pesquisa /CEP/UFMS



Carta de Aprovação

A minha assinatura neste documento, atesta que o protocolo nº 1401 da Pesquisadora Maína de Oliveira Nunes intitulado “Epidemiologia e perfil de susceptibilidade das leveduras do gênero Cândia isoladas de hemoculturas de pacientes internados no NHU/UFMS”, foi revisado por este comitê e aprovado em reunião ordinária no dia 07 de maio de 2009, encontrando-se de acordo com as resoluções normativas do Ministério da Saúde.

Prof. Paulo Roberto Haidamus de Oliveira Bastos

Coordenador em exercício do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS

Campo Grande, 08 de maio de 2009.

Comitê de Ética da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
<http://www.propp.ufms.br/bioetica/cep/>
bioetica@propp.ufms.br
fone 0XX67 345-7187