



**Universidade Federal do Pará**

**Núcleo de Medicina Tropical**

**Curso de Mestrado em Doenças Tropicais**

**Aspectos Clínicos, Epidemiológicos, Microbiológicos e Terapêuticos da  
Candidemia Nosocomial em Unidades Neonatal e Pediátrica em um Hospital  
Geral em Belém/ Pará**

**Andréa Luzia Vaz Paes**

Dissertação apresentada ao curso de mestrado em Medicina Tropical para obtenção do título de mestre em Medicina Tropical, Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará. Área de Concentração em Clínica.  
Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Rita Catarina Medeiros de Souza.  
Co-orientador: Prof. Raimundo Nonato Queiroz de Leão.

**Belém – Pará**

**2005**

**Universidade Federal do Pará  
Núcleo de Medicina Tropical  
Curso de Mestrado em Doenças Tropicais**

**Aspectos Clínicos, Epidemiológicos e Microbiológicos da Candidemia Nosocomial  
em Unidades Neonatal e Pediátrica em um Hospital Geral em  
Belém/ Pará**

**Andréa Luzia Vaz Paes**

Data da defesa: Belém/ Pará, 13 de junho de 2005

Banca Examinadora:

---

Prof<sup>ª</sup>. Dra. Rita Catarina Medeiros de Sousa  
*Núcleo de Medicina Tropical – UFPA*  
*Orientadora*

---

Prof. Raimundo Nonato Queiroz de Leão  
*Hospital Ophir Loyola*  
*Co-Orientador*

---

Prof<sup>ª</sup>. Dra. Rosana Maria Feio Libonati  
*Núcleo de Medicina Tropical – UFPA*  
*Membro*

---

Prof<sup>ª</sup>. Dra. Irna Carla do Rosário Carneiro  
*Núcleo de Medicina Tropical – UFPA*  
*Membro*

---

Prof. Dr. Arival Cardoso de Brito  
*Núcleo de Medicina Tropical – UFPA*  
*Membro*

---

Prof. Dr. Cláudio Salgado  
*Núcleo de Medicina Tropical – UFPA*  
*Suplente*

## **DEDICATÓRIA**

Aos meus filhos, Elzemar Neto e Maria Luiza,  
amores da minha vida:

Obrigada por me ensinarem a compreender a vida.

Obrigada por me mostrarem a existência do amor  
incondicional que existe, neste relacionamento, tão  
puro e fiel de mãe e filhos.

Desculpem-me por não ter lhes dado uma atenção  
plena, nos poucos momentos que permanecemos  
juntos, nestes dois últimos anos.

Perdoem-me pela falta de paciência, em alguns  
momentos.

Vocês são a minha razão de viver.

Dedico a vocês esta dissertação.

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus, nosso criador, por permitir que eu tenha alcançado tudo que possuo em minha vida pessoal e profissional.

Aos meus pais, Elzemar e Fátima, que me educaram, me tornaram um ser humano, e me incentivaram a seguir em todos os passos na minha vida profissional, e por darem toda atenção e amor aos meus filhos, nos momentos em que não pude estar presente.

Aos pacientes que me possibilitaram a realização deste trabalho.

À minha orientadora, e amiga, Rita Medeiros, que apesar de todas os seus compromissos, sempre destinou uma parte de seu tempo a me orientar.

À minha chefe imediata (na CCIH FSCMP), Irna Carneiro, que permitiu que eu prosseguisse com este trabalho, me incentivando, e sendo compreensiva nos momentos em que falhei com minhas obrigações.

Aos colegas da disciplina DIP da UEPA pelo apoio nestes dois anos.

Aos colegas das equipes da CCIH da FSCMP e HSM pela compreensão, companheirismo, nos momentos em que não me fiz presente.

Aos colegas do HUIBB (DIP e ambulatório oeste) pelo apoio nos momentos de dificuldades.

À equipe da sra. Virgínia S. Oliveira, setor de arquivo médico hospitalar, em que sempre estiveram disponíveis e amáveis às minhas solicitações.

Às equipes das bibliotecas da FSCMP e HUIBB pela prestação de serviço e disponibilidade, quando solicitei.

“... um pedaço de jade não pode se tornar  
um objeto de arte sem ser cinzelado,  
uma pessoa não pode conhecer os  
grandes princípios sem  
a educação...”

CONFÚCIO

**RESUMO**

As infecções fúngicas têm emergido como responsáveis por infecções nosocomiais, particularmente quando associadas com co-morbidades como prematuridade, doenças hematológicas, permanência hospitalar por mais de 15 dias, entre outras. Com a finalidade de avaliar a ocorrência de candidemia em pacientes da neonatologia e da pediatria internados em hospital público em Belém do Pará, Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMP), foi realizado um estudo retrospectivo tendo como base de investigação todas as culturas realizadas no hospital de janeiro de 1999 a dezembro de 2004. De um total de 2.622 culturas, apenas cinco com isolamento para *C. albicans*, de pacientes da pediatria e neonatologia. Vale ressaltar que não foi identificada nenhuma outra espécie de *Candida*. As crianças tinham entre 0 e 9 meses, e todas foram submetidas a procedimentos cirúrgicos. Ocorreram outras infecções hospitalares concomitantes às candidemias. Entre os sinais e sintomas apresentados no momento da colheita da hemocultura observamos que taquipnéia e febre foram os mais frequentes. Anemia e leucocitose foram os achados laboratoriais predominantes. Alguns fatores de risco para o desenvolvimento de candidemia foram identificados como antibioticoterapia, cirurgias, transfusão de sangue, e uso de bloqueador de H<sub>2</sub>, cateter venoso central, sonda oro-gástrica. Dentre os antimicrobianos utilizados observamos que antibióticos de amplo espectro, como ceftazidima, imipenem, vancomicina, foram utilizados na maioria dos casos (4/5). O tempo médio de permanência hospitalar foi de 55 dias, e três pacientes permaneceram internados na UTI. Este trabalho reflete um isolamento baixo de *Candida sp* em crianças internadas na FSCMP, sugerindo uma melhoria nos testes empregados para culturas de fungos.

Palavras-chave: 1.Candidemia. 2.Infecção Nosocomial. 3.Recém-nascidos e lactentes.

## ABSTRACT

The fungals infections have been emerging as responsible for nosocomial infections, particularly when associates with morbities as prematureness, blood diseases, hospitable stay for more than 15 days, come in another. With the purpose of evaluating candidemia occurrence in patients of neonates and of the peditrics put into hospital in public hospital in Belém / Pará, Fundação Santa Casa of Misericórdia from Pará (FSCMP), was accomplished a retrospective study having as investigation base all the cultures accomplished in hospital from January 1999 to December 2004. Of a total of 2.622 cultures, just five with *C. albicans* isolation of peditrics and neonates patients. It is worth stress that it was not identified no other species of *Candida*. The children had between 0 until 9 months, and all of them were submitted for surgical procedures. Occurring other concomitant hospitable infections to candidemias. Among signals and symptoms introduced at the moment of the isolation of *Candida* note that respiratory disfunction and fever were the most frequent. Anemia and leukocytoses were the laboratories alterations predominant. Some risk factors for candidemia development were identified as antibiotics therapy, surgeries, blood transfusion, and use of blocking of H<sub>2</sub>, central veined catheter, probe pray-gastric. Among antibiotics used note that antibiotic of wide spectrum, like ceftazidime, imipenem, vancomycin, were used in most cases (4/5). The average time of hospitable stay belonged to 55 days, and three patient remained put into hospital in ICU. This work reflects a *Candida*'s low isolation in children put into hospital in FSCMP, suggesting an improvement in the tests employees for mushrooms cultures.

Key-Words: 1.Candidemia. 2. Nosocomial infection. 3.Neonates and infants.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### FIGURAS

Figura 1- *C. albicans*. A- Aspecto macroscópico da colônia do fungo em ágar-Saboraud. B- Aspecto de *C. albicans* com clamidospóros.

Quadro I- <i>Candida sp</i> e suas características morfológicas.	15
Figura 2- Morfologia do pseudomicélio, clamidospóros, micélio e esporos de leveduras.	16
Figura 3- Candidíase intertriginosa.	25
Figura 4- Onicomicose.	26
Figura 5- Candidíase oral.	27
Figura 6- Balanopostite.	28
Figura 7- Candidíase cutânea crônica.	29
Figura 8- Alterações clínicas presentes no dia da colheita das hemoculturas.	55
Figura 9- Alterações laboratoriais observadas no dia da colheita das hemoculturas.	56
Figura 10- Uso de antimicrobianos durante a internação.	58

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

## TABELAS

Tabela 1- Distribuição dos casos de candidemia de acordo com os sítios de isolamento	51
Tabela 2- Distribuição das amostras positivas para <i>C. albicans</i> por sexo e idade no dia de colheita das hemoculturas .	52
Tabela 3- Distribuição das amostras de acordo com o diagnóstico de internação.	53
Tabela 4- Ocorrência de outras infecções hospitalares.	54
Tabela 5- Fatores de risco para aquisição de Candidemia.	57
Tabela 6- Distribuição dos casos de candidemia por tempo de permanência hospitalar, tempo de permanência em UTI, dia da colheita das hemoculturas uso de antifúngicos, tempo de uso e evolução.	59

## **TERMINOLOGIAS UTILIZADAS EM MICOLOGIA**

(adaptado de Lacaz *et al.*, 2002)

1-BLASTOCONÍDIOS: conídios formados a partir de uma célula-mãe que origina células-filhas semelhantes. Estrutura comum entre as leveduras. Também recebe a denominação de blastospóros.

2-CLAMIDOCONÍDIOS: estrutura de resistência formada pela diferenciação das hifas. Apresenta parede espessa e citoplasma concentrado. Pode localizar-se no meio das hifas ou no final das hifas.

3-ESPOROS: célula com função reprodutiva originada em células esporogênicas que ficam alojadas em estruturas com formato de bolsa denominados esporângios.

4-HIFA: estrutura tubular de paredes paralelas, septada ou não, é a unidade estrutural dos fungos filamentosos.

5-MICÉLIO: conjunto de hifas.

6-PLEOMORFISMO: alterações degenerativas que ocorrem nos fungos e ocasionam a conversão das hifas com frutificação em hifas estéreis.

7-POLIMORFISMO: propriedade de um fungo que se apresenta com numerosas estruturas fúngicas diferenciadas ao mesmo tempo.

8-PSEUDO-HIFA: estrutura semelhante à hifa, com marcadas constrições nos septos, é formada pela união sucessiva de blastoconídios alongados.

9-PSEUDOMICÉLIO: conjunto de pseudo-hifas.

## SUMÁRIO

**RESUMO**

**ABSTRACT**

**LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

**TERMINOLOGIAS UTILIZADAS EM MICOLOGIA**

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	13
1.1 Considerações Gerais	13
1.2 Histórico da Candidíase	13
1.3 Etiologia e Características das Espécies de <i>Candida</i>	14
1.4 Aspectos Epidemiológicos Relacionados a Candidíase	18
1.5 Patogenia da Candidíase e Resposta Imunológica do Hospedeiro	21
1.6 Síndromes Clínicas Causadas pela <i>Candida sp</i>	24
1.7 Diagnóstico de Candidemias	34
1.8 Agentes Antifúngicos	36
<b>2 JUSTIFICATIVA</b>	44
<b>3 OBJETIVOS</b>	45
<b>4 CASUÍSTICA E MÉTODOS</b>	46
<b>5 RESULTADOS</b>	51
<b>6 DISCUSSÃO</b>	61
<b>7 CONCLUSÕES</b>	67
<b>REFERÊNCIAS</b>	68
<b>APÊNDICES</b>	73
<b>ANEXOS</b>	76

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os fungos estão sendo considerados como patógenos emergentes em infecções nosocomiais. Eles são encontrados no solo, onde existe maior aporte de restos orgânicos, e vivem na grande maioria como microorganismos sapróbios às custas da degradação de restos orgânicos. Alguns fungos que compõem a microbiota ou o meio externo, quando entram em contato com homens e animais podem produzir várias doenças (COLOMBO, 2004; NUCCI; COLOMBO; QUEIROZ-TELLES, 1999; SIDRIM; ROCHA, 2004). Reproduzem-se por brotamento ou gemulação, são seres unicelulares, de forma esférica, ovóide ou mesmo alongada. Compreendem um grupo de microorganismos com morfologia diversa, colocados em vários gêneros de fungos perfeitos e imperfeitos (LACAZ et al., 2002).

## 1.2 HISTÓRICO DA CANDIDÍASE

Em 1839 Langenback observou pela primeira vez a mais importante levedura patogênica ao homem, a *Candida albicans*, em aftas na boca de paciente com tifo. Em 1842, David Gruby definiu a candidíase oral e classificou esse microorganismo no gênero *Sporotricum*. Em 1846, Berg estudou detalhadamente o microorganismo, estabelecendo, definitivamente sua ligação com a candidíase oral. Em 1853, Charles Robin, denominou esse microorganismo de *Oidium albicans*, encontrado em paciente terminal, cuja doença de base não foi relatada (SIDRIM; ROCHA, 2004). Em 1890, Zopf, redenominau como *Monilia albicans*. Em 1923, Berkhout transferiu essa espécie para o gênero *Candida*, criando a espécie *Candida albicans* (SIDRIM; ROCHA, 2004).

## 1.3 ETIOLOGIA E CARACTERÍSTICAS DAS ESPÉCIES DE CANDIDA

Pode ser observado o aspecto macroscópico da *Candida albicans* em meio de cultura ágar-Saboraud (figura 1.A), e o aspecto da levedura em microscopia óptica (figura 1.B) (LACAZ *et al.*, 2002).

Segundo Torres-Rodrigues (1993 apud Marques, 2002), o gênero *Candida* é constituído por fungos unicelulares leveduriformes, que produzem pseudo-hifas, sendo que algumas espécies desenvolvem hifas verdadeiras.

Segundo Hostetter (1996 apud Marques, 2002) a forma de reprodução da *Candida* (Figura 1) é assexuada, através da emissão de brotos, denominados blastoconídios ou blastosporos, sob essa forma aderem na parede epitelial do trato gastrointestinal. Formas de pseudo-hifas são encontradas na candidíase invasiva profunda.

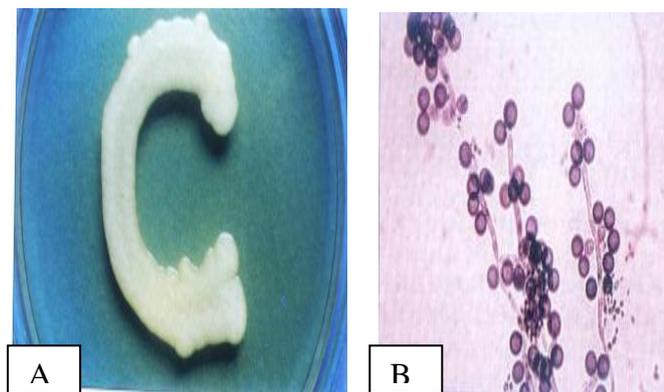


FIGURA 1 - *Candida albicans*. A- Aspecto macroscópico da colônia do fungo em ágar-Saboraud.

B- Aspecto de *C. albicans* com clamidósporos.

Fonte: LACAZ *et al.*, 2002.

A *Candida sp* possui características morfológicas peculiares, com particularidades especiais (Quadro I) observadas entre as várias espécies existentes, que caracterizam cada espécie, como exemplo a formação de pseudo-micélios, o aspecto dos clamidoconídios e etc...

QUADRO I - *Candida sp* e suas características morfológicas.

<b>ESPÉCIE DE CANDIDA</b>	<b>CARACTERÍSTICAS</b>
<b>Candida albicans</b>	<p>1. Apresentam clamidoconídeos globosos, terminais de parede celular espessa, às vezes em grande número (Figura 1).</p> <p>2. Pseudomicélio é abundante e ramificado, e o micélio verdadeiro pode ser encontrado nos cultivos mais velhos (Figura 2).</p> <p>3. Blastoconídios ovóides ou globosos reunidos em forma de bola.</p> <p>4. Hifa verdadeira possui vários septos, ao contrário das pseudo-hifa que mostra em número escasso.</p>
<b>C. stellatoidea</b>	<p>1. Com escassa produção de clamidoconídeos que quando presentes, estão dispostos em cadeias de duas a três células.</p> <p>2. Blastoconídeos ovóides podem ser observados em cadeias mais ou menos verticiladas.</p>
<b>C. parapsilosis</b>	<p>1. Pseudomicélio forma células gigantes que se diferenciam facilmente, quando comparadas ao pseudomicélio constituído de células menores. É bastante ramificado, verificando-se em suas constrictões poucos blastoconídeos.</p> <p>2. Blastoconídeos globosos e/ou ovóides a ligeiramente alongados.</p>
<b>C. tropicalis</b>	<p>1. Pseudomicélio abundante e ramificado, com verticilo de blastoconídeos dispostos em cadeia simples, ramificadas ou irregulares.</p> <p>2. Micélio verdadeiro pode estar presente no cultivo (Figura 2).</p> <p>3. Blastoconídeos ovóides ou semi-globosos</p> <p>4. Clamidoconídeos em forma mais ou menos piriforme (em gota ou lágrima) podem ser formados.</p>
<b>C. pseudotropicalis</b>	<p>1. Pseudomicélio é abundante e ramificado em algumas cepas e escasso em outras.</p> <p>2. Blastoconídios destacam-se facilmente, com aspecto de toras ou pequenos barcos, unidos uns aos outros.</p>

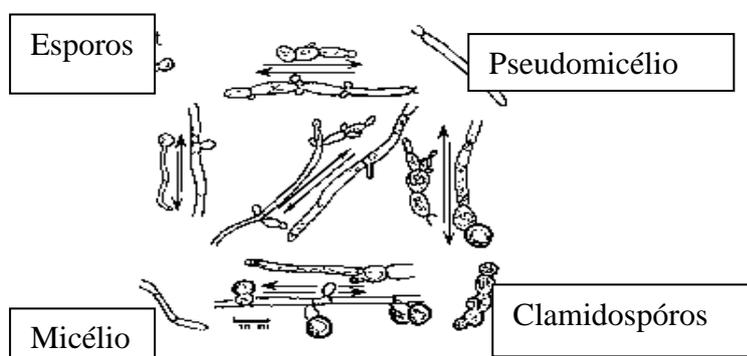
Fonte: COLOMBO; GUIMARÃES, 2003; LACAZ *et al.*, 2002.

QUADRO I - *Candida sp* e suas características morfológicas ( continuação).

ESPÉCIE DE CANDIDA	CARACTERÍSTICAS
<b>C. krusei</b>	1.Pseudomicélio constituído de células alongadas e delgadas, ramificando-se como galhos de árvore (Figura 2). 2.Blastoconídios ovóides e cilíndricos, dispostos verticiladamente nas constrições do pseudomicélio.Desintegram-se facilmente, permanecendo aglomerados, assemelhando-se a palitos de fósforo amontoados e entrecruzados. 3.Crescimento no cultivo em lâminas e opacos, aspecto mais evidente na macrocolônia.
<b>C. guilliomondii</b>	1.Formação do pseudomicélio é variável em geral muito fino e ramificado. 2.Blastoconídios ovóides ou cilíndricos, curtos, posição mais ou menos verticilada, na constrição do pseudomicélio e/ou pseudo-hifa.
<b>curvata</b>	1.Pseudomicélio e/ou pseudo-hifa são longos e encurvados (Figura 2). 2.Blastoconídios bem evidenciado nos cultivos em meio líquido.
<b>rugosa</b>	1.Pseudomicélio é bastante ramificado e abundante, consistindo de curtas pseudo-hifas (Figura 2) 2.Blastoconídios são escassos. Em meio líquido de cultivo, são ovóides ou alongados ou em forma de salsicha.

Fonte: COLOMBO; GUIMARÃES, 2003; LACAZ *et al.*, 2002.

FIGURA 2 - Morfologia do pseudomicélio, clamidospóros, micélio e esporos de leveduras.



Fonte: HIDALGO; VAZQUEZ, 2004.

Das espécies de *Candida* descritas até o momento, a *C. albicans* (figura 1) é a espécie mais freqüente isolada. Seu potencial patogênico está associado com a capacidade de aderência a diferentes mucosas e epitélios, o dimorfismo com produção de estruturas filamentosas que auxiliam a invasão tissular, a termotolerância significativa, e a produção de enzimas como proteinases e fosfolipases (COLOMBO; GUIMARÃES, 2003).

A *C. dubliniensis* possui características morfológicas e bioquímicas semelhantes a *C. albicans*. No entanto, com maior tendência a desenvolver resistência a azólicos. Está mais associada a infecções de mucosa oral, e menos associada a manifestações sistêmicas (COLOMBO; GUIMARÃES, 2003).

A *C. parapsilosis* está relacionada com fungemias hospitalares em unidades de terapia intensiva, principalmente em crianças e recém-nascidos prematuros, em contrapartida, a *C. tropicalis* tem um potencial patogênico importante como causador de infecção oportunista em pacientes neutropênicos, em caso de uso prolongado de antimicrobianos, havendo danos na mucosa gastrointestinal e destruição da flora bacteriana (COLOMBO; GUIMARÃES, 2003).

A *C. glabrata*, possui característica especial quanto ao perfil de menor sensibilidade ao fluconazol, ocorre com maior freqüência em pacientes idosos (acima de 65 anos). A *C. krusei*, que possui resistência natural ao fluconazol, tem ocorrência esporádica em pacientes com doenças hematológicas malignas submetidos a transplante de medula óssea (COLOMBO; GUIMARÃES, 2003).

A *C. lusitaniae* está relacionada a casos de candidemia em imunodeprimidos, especialmente em portadores de câncer, possui resistência natural à anfotericina B. A *C. guilliermondii* tem sido descrita em casos de infecções

invasivas, relacionados a pacientes com câncer, sendo no entanto pouco frequente (COLOMBO; GUIMARÃES, 2003).

#### 1.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS RELACIONADOS A CANDIDOSE

O termo candidíase ou candidose tem sido utilizado para descrever as várias doenças causadas para *Candida albicans* e as demais espécies de leveduras relacionadas. Acredita-se que a maioria das infecções por *Candida* tenha origem endógena, mas há casos de infecções hospitalares relacionadas a fontes exógenas como cateteres e medicamentos de uso endovenoso (COLOMBO, 2004; SIDRIM; ROCHA, 2004).

Os fungos estão distribuídos em maior número na natureza, quando comparados com outros agentes oportunistas, sendo observados no ar, superfícies inanimadas dos hospitais e domicílios, plantas, solo, água, alimentos e animais domésticos. O habitat da *Candida sp* está relacionado à espécie humana e a todas as espécies de primatas até o momento. Isolar *Candida sp* na natureza é raro, e quando ocorre, está nas fezes humanas e de animais (COLOMBO, 2004; SIDRIM; ROCHA, 2004).

A distribuição geográfica do padrão etiológico das infecções invasivas por *Candida sp* é variável nos países (COLOMBO; GUIMARÃES, 2003). Na América do Norte, após a *C. albicans*, observa-se o predomínio de *C. glabrata*, e na América do Sul há o predomínio de *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* (NUCCI; COLOMBO; QUEIROZ-TELLES, 1999; COLOMBO; GUIMARÃES, 2003).

No homem, a *Candida sp* tem como habitat a mucosa digestiva e por contiguidade, a mucosa vaginal, raramente é isolada da pele sadia (COLOMBO; GUIMARÃES, 2003; COLOMBO, 2004). Geralmente, está associada a uma doença de pele pré-existente, ou por uma proliferação excessiva no tubo digestivo (SIDRIM; ROCHA, 2004). As leveduras do gênero *Candida* têm grande

importância pela alta frequência com que colonizam e infectam o hospedeiro humano (HIDALGO; VAZQUEZ, 2002). Espécies de *Candida* são encontradas no tubo gastrointestinal em 20 a 80% da população adulta saudável. Entre as mulheres, aproximadamente, 20 a 30% são colonizadas por *Candida* na vagina (COLOMBO; GUIMARÃES, 2003). Pelo menos 75% das mulheres apresentam um evento de candidíase vulvo-vaginal durante sua vida (COLOMBO; GUIMARÃES, 2003; COLOMBO, 2004).

A maioria das infecções por *Candida sp* pode ser adquirida por via endógena, uma vez que o principal reservatório é o trato gastrointestinal do próprio paciente (COLOMBO; GUIMARÃES, 2003). No ambiente hospitalar, a candidose pode ser adquirida a partir das mãos de profissionais de saúde, cateteres e soluções parenterais (NUCCI; COLOMBO; QUEIROZ-TELLES, 1999). A *Candida sp* pode ser encontrada em alimentos, ar condicionado, piso, respiradores artificiais, profissionais de saúde (HIDALGO; VAZQUEZ, 2004; NUCCI; COLOMBO; QUEIROZ-TELLES, 1999).

O fungo torna-se patogênico quando ocorre alteração no mecanismo de defesa do hospedeiro, como por exemplo, as mudanças fisiológicas características da infância (prematuridade) e do envelhecimento, ou mais freqüente quando associada a doenças degenerativas, neoplásicas, imunodeficiências congênitas ou adquiridas e imunodepressão induzida por atos médicos ou comprometimento da barreira anatômica secundária a queimadura ou procedimento médico invasivo, como cirurgias (COLOMBO; GUIMARÃES, 2003; NUCCI; COLOMBO; QUEIROZ-TELLES, 1999).

A espécie mais comumente implicada em manifestações clínicas é a *Candida albicans*, seguida de *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei*. Entretanto, outras espécies menos envolvidas, também isoladas, não devem ser esquecidas como: *C. lusitaniae*, *C. rugosa*, *C. pseudotropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. dubliniensis*, *C. kefyr*, *C. famata*, *C. utilis*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. inconspícua* (COLOMBO; GUIMARÃES, 2003; NUCCI; COLOMBO; QUEIROZ-TELLES, 1999).

Nos Estados Unidos, a espécie *Candida* foi a causa mais comum de infecção fúngica afetando pacientes que possuíam imunodepressão. A colonização orofaríngea é encontrada em 30 a 55% dos adultos jovens saudáveis (HIDALGO; VAZQUEZ, 2002). De fato em pacientes portadores do vírus HIV, mais de 90% dos pacientes apresentam candidíase orofaríngea, e 10% têm ao menos um episódio de candidíase esofageana (NUCCI; COLOMBO; QUEIROZ-TELLES, 1999). Em infecções sistêmicas, a espécie de *Candida* é atualmente o quarto patógeno mais comum isolado de culturas no sangue (HIDALGO; VAZQUEZ, 2002).

Rennert *et al.* (2000) realizaram um estudo epidemiológico e clínico em Israel, observando uma variação da incidência de candidemia em casos cirúrgicos e em pacientes de medicina interna de 4 a 5/10.000 pacientes, elevando-se para 60/10.000 pacientes em unidades de tratamento intensivo, e 80 /10.000 em unidades de recém-nascidos pré-termo.

Jarvis (1995), em sua análise observou que a incidência de infecção da corrente sanguínea por *Candida sp* foi de 10,2% entre pacientes em unidade de tratamento intensivo, e nos demais pacientes internados que foi de 7,8%.

Rangel-Frausto *et al.* (1999) observaram que a proporção de pacientes com candidemia variou de 0,99/1.000 pacientes-dia em unidades de tratamento intensivo cirúrgica para 0,64/1.000 pacientes-dia entre os recém-nascidos em unidades de tratamento intensivo neonatal.

## 1.5 PATOGENIA DA CANDIDÍASE E RESPOSTA IMUNOLÓGICA DO HOSPEDEIRO

O gênero *Candida* produz diversos fatores de virulência dentre os quais se destacam as proteinases e as lipases, que contribuem para a invasão no hospedeiro (SIDRIM; ROCHA, 2004).

Os principais fatores de virulência que podem contribuir para sua habilidade em causar infecção, são moléculas de superfície que permitem a aderência de organismos para outras estruturas (células humanas, matriz extracelular), proteases, e a habilidade em converter para a forma de hifa (COLOMBO; GUIMARÃES, 2003; HIDALGO; VAZQUEZ, 2004).

Entretanto o desenvolvimento das infecções é favorecido por uma combinação de fatores ligados ao hospedeiro e ao microorganismo, associados ao fator de virulência (SIDRIM; ROCHA, 2004).

As infecções são iniciadas por modificações de defesas do hospedeiro que alteram o equilíbrio do binômio parasito/hospedeiro. As infecções da pele e mucosas são principalmente devidas a mudanças na hidratação do tecido, no pH, nas concentrações de nutrientes, além de alterações da microbiota da pele e mucosas (SIDRIM; ROCHA, 2004).

Nas candidíases sistêmicas estão associadas com imunossupressão do hospedeiro, ligada ao sistema fagocitário comprometendo indivíduos em unidades de terapia intensiva, em unidades de oncologia, hematologia e os pacientes submetidos a antibioticoterapia de largo espectro (COLOMBO; GUIMARÃES, 2003; NUCCI; COLOMBO; QUEIROZ-TELLES, 1999; SIDRIM; ROCHA, 2004).

O poder patogênico das leveduras pode ser traduzido por características como (SIDRIM; ROCHA, 2004):

- 1-Apenas as espécies capazes de crescer a 37°C são potencialmente patogênicos para o homem.
- 2-A formação de estruturas filamentosas, como hifas e pseudo-hifas com mais de 200µm de comprimento, próprias de algumas espécies de *Candida*, pode representar um obstáculo à fagocitose, que é o principal meio de defesa do organismo contra esta infecção.
- 3-A produção de alguns metabólitos pelas espécies de *Candida* pode desencadear manifestações alérgicas do tipo imediato e tardio.
- 4-Nas infecções graves, nas quais são encontradas grandes quantidades de leveduras, o microorganismo pode ser a causa de depressão da imunidade celular, em particular as mananas circulantes (NAA polissacarídeo fúngico associado à parede e/ou membrana celular das leveduras, formado de polímeros de manos).
- 5-A produção de enzimas como lipases e proteinases.
- 6-A variação fenotípica e aderência (manano proteínas).

Os defeitos nos mecanismos de defesa do hospedeiro tem papel significativo no desenvolvimento das infecções fúngicas, como (HIDALGO; VAZQUEZ, 2004):

1-A barreira mucocutânea intacta, principal mecanismo de defesa contra a candidíase, pode ser quebrada através do uso de cateteres endovenosos, de queimaduras ou ulceração.

2-Células fagocitárias são importantes na linha de defesa, que tornam-se vulneráveis na vigência de granulocitopenia.

3-As imunoglobulinas compõem o mecanismo de defesa, e na hipogamaglobulinemia o paciente permanece vulnerável às infecções.

4-A imunidade mediada por célula está comprometida nas doenças mucocutâneas, candidíases, diabetes mellitus, portadores do vírus da imunodeficiência adquirida, pacientes em uso de ciclosporina A e corticóides.

5-Flora bacteriana mucocutânea protetora que é destruída com o uso de antibióticos de espectro ampliado, favorecendo proliferação de *Candida*.

Outros fatores de risco associados com candidíase incluem: transplante de medula óssea, transplante de órgãos sólidos (fígado, rins), hiperalimentação parenteral, doenças hematológicas malignas, sonda de Folley, neoplasias sólidas, quimioterapia ou radioterapia recente, uso de corticóides, antibióticos de espectro ampliado, queimadura, permanência hospitalar prolongada, trauma severo, infecção bacteriana recente, cirurgia recente, cirurgia do trato gastro-intestinal, procedimentos de acesso intravascular central, nascimento prematuro, hemodiálise (COLOMBO; GUIMARÃES, 2003, HIDALGO; VAZQUEZ, 2004; NUCCI; COLOMBO; QUEIROZ-TELLES, 1999).

A quebra na barreira cutâneo-mucosa, como o que ocorre nas cirurgias ou em tumores no trato gastrointestinal, ou ainda na mucosite após quimioterapia, são fatores predisponentes a candidíase invasiva (NUCCI; COLOMBO; QUEIROZ-TELLES, 1999).

O uso de cateteres (cateter venoso profundo e vesical), também favorece a candidíase sistêmica, porque são de uso freqüente e representam uma via de acesso direto entre a corrente sanguínea e o ambiente hospitalar. A administração endovenosa de drogas condiciona outro fator de risco para candidose, principalmente em pacientes usuários de heroína (NUCCI; COLOMBO; QUEIROZ-TELLES, 1999).

O passo inicial no desenvolvimento de infecção por *Candida sp* é a colonização de superfícies mucocutâneas (HIDALGO; VAZQUEZ, 2004). Na seqüência, a invasão por *Candida sp* inicia pela:

1. Ruptura da superfície colonizada (pele ou mucosa), permitindo que o microorganismo atinja a corrente sanguínea,
2. Absorção por via gastro-intestinal ocorrendo colonização maciça com número grande de organismos;
3. Atingindo diretamente a corrente sanguínea.

## 1.6 SÍNDROMES CLÍNICAS CAUSADAS PELA CÂNDIDA

As infecções causadas pelas espécies de *Candida* podem apresentar-se com uma variedade de espectros clínicos e/ou síndromes, dependendo do tipo de infecção e do grau de imunodepressão. Podem ser classificadas em três grupos (COLOMBO, 2004; SIDRIM; ROCHA, 2004):

Candidíase Cutâneo-Mucosa

Candidíase Sistêmica

Candidíase Alérgica

### **1.6.1 Candidíase Cutâneo-Mucosa**

São observados comprometimento de pele, unhas, mucosas orofaríngeas e genitais (NUCCI; COLOMBO; QUEIROZ-TELLES, 1999; COLOMBO, 2004; SIDRIM; ROCHA, 2004).

#### **1.6.1.1 Candidíase Intertriginosa**

Resulta, em geral, da extensão de uma vulvovaginite ou balanopostite, estando localizada na região interglútea e genito-crural. Clinicamente, observamos lesões eritematosas, úmidas, com bordas mal definidas e escamosas (Figura 3) (SIDRIM; ROCHA, 2004).



FIGURA 3 - Candidíase intertriginosa.

Fonte: HIDALGO; VAZQUEZ, 2004.

### **1.6.1.2 Onicomicose**

Com duas situações bem caracterizadas, as do tipo onyxis e as perionyxis, observados nos dedos das mãos e raramente nos dedos dos pés. A perionyxis caracteriza-se pelo desenvolvimento de uma resposta inflamatória com coleção purulenta na base da unha (Figura 4). A onyxis é secundária a perionyxis, iniciando por um acometimento proximal da unha, é crônica e tende a destruição total da unha (ROCHA; SIDRIM, 2004).



Figura 4- Onicomicose.

Fonte: HIDALGO; VAZQUEZ, 2004.

### **1.6.1.3 Candidíase Oral**

Com achados clínicos variáveis, desde estomatites (Figura 5) até formas graves e generalizadas (NUCCI; COLOMBO; QUEIROZ-TELLES, 1999; COLOMBO, 2004; SIDRIM; ROCHA, 2004).



FIGURA 5 - Candidíase oral.

Fonte: HIDALGO; VAZQUEZ, 2004.

#### **1.6.1.4 Candidíase Genital**

##### 1.6.1.4.1 Vulvovaginite

As leveduras são constituintes da microbiota vaginal (COLOMBO, 2004). Entretanto, em circunstâncias não bem esclarecidas, a população de *Candida sp* aumenta e provoca uma intensa vaginite, podendo acompanhar de uretrite e disúria, simulando infecção do trato urinário. A *Candida sp* é responsável por 20 a 25% dos corrimentos vaginais, sendo a *C. albicans* implicada em 60 a 70% dos casos (COLOMBO, 2004; ROCHA; SIDRIM, 2004).

##### 1.6.1.4.2 Balanopostite

Acomete o genital masculino, iniciando na glândula ou sulco bálano-prepucial (Figura 6), com eritema pruriginoso após relação sexual com uma portadora de candidíase vulvovaginal (COLOMBO, 2004; ROCHA; SIDRIM, 2004).



FIGURA 6 – Balanopostite.

Fonte: HIDALGO; VAZQUEZ, 2004.

#### **1.6.1.5 Candidíase Cutâneo-Mucosa Crônica**

São alterações que acometem pele, unhas, e mucosas (Figura 7). Caracterizam-se por sua longa evolução clínica, resistência aos tratamentos, com

predileção por extremidades distais dos membros e regiões peri-orificiais (NUCCI; COLOMBO; QUEIROZ-TELLES, 1999; SIDRIM; ROCHA; 2004).

As manifestações clínicas geralmente têm início em crianças onde observam-se lesões mucosas, como candidíase oral e persistente mesmo com o tratamento instituído. Com o passar dos anos, observa-se eritema na pele, que evolui com hiperqueratose, tendendo a confluir. Com declínio progressivo do estado geral, observa-se febre, diarreia, problemas respiratórios. Ao exame histopatológico, evidencia-se invasão do epitélio com resposta inflamatória (ROCHA; SIDRIM, 2004).



FIGURA 7- Candidíase cutânea crônica.

Fonte: HIDALGO; VAZQUEZ, 2004.

### **1.6.2 Candidíase Sistêmica ou Visceral ou Invasiva**

É uma manifestação clínica que caracteriza-se por disseminar a outros órgãos, por via hematogênica, ou que teve origem exógena com disseminação, como na infusão de líquidos contaminados (SIDRIM; ROCHA, 2004). Como fatores predisponentes, podemos citar os portadores de doenças que comprometam o sistema imune, idosos, ruptura de barreiras mecânicas (cateterismo, queimaduras, sondagens) (NUCCI; COLOMBO; QUEIROZ-TELLES, 1999; COLOMBO, 2004; SIDRIM; ROCHA, 2004).

Dentre os fatores relacionados ao agente etiológico são importantes: a presença de cepas com melhor adesividade celular ao hospedeiro, produção de pseudo-hifas e pseudomicélio, presença de toxinas (canditoxina de 75kDa, é letal para ratos por via endovenosa) e a produção de enzimas proteolíticas. Pode localizar-se em um só órgão ou disseminar-se. Com sintomatologias cardíaca, digestiva, respiratória, hepática, renal, ocular, sistema nervoso central, de forma isolada ou associada, sendo observado fungemia transitória ou permanente associada ou não a quadros de sepse (SIDRIM; ROCHA, 2004).

#### 1.6.2.1 Infecção Hematogênica por *Candida sp* ou Candidemia

Considera-se candidemia quando há o isolamento de *Candida sp* em pelo menos uma amostra de sangue. Desde casos de fungemia transitória isolada até episódios de candidemia com disseminação para múltiplas vísceras (COLOMBO, 2004).

Pode manifestar-se apenas por febre ou calafrios, ou associar-se com mialgias, rash cutâneo, endoftalmite, assemelhando-se a sepse por bactérias (NUCCI; COLOMBO; QUEIROZ-TELLES, 1999). A febre não responsiva a antibióticos em pacientes de risco, com início insidioso, sem envolvimento do estado geral, ou súbita com taquicardia e hipotensão (COLOMBO; GUIMARÃES, 2003; NUCCI; COLOMBO; QUEIROZ-TELLES, 1999; COLOMBO, 2004; RANGEL-FRAUSTO *et al.*, 1999; SIDRIM; ROCHA, 2004).

A história natural de pacientes com candidemia mostra que parte dos episódios de fungemia tem caráter transitório e autolimitado, particularmente em imunocompetentes. Outro ponto importante é que as complicações infecciosas documentadas em vísceras aparecem semanas ou meses após o episódio de candidemia (NUCCI; COLOMBO; QUEIROZ-TELLES, 1999). Na prática clínica, são poucos os casos em que se afirma que a disseminação aguda da candidemia para os órgãos, com envolvimento de pele e globo ocular (COLOMBO; GUIMARÃES, 2003). De 25 a 50% das infecções por *Candida* ocorrem em unidade de terapia intensiva (COLOMBO, 2004). Com o aumento na taxa de fungemias, observa-se uma elevação na taxa de letalidade atingindo cerca de 40% (NUCCI; COLOMBO; QUEIROZ-TELLES, 1999; RANGEL-FRAUSTO *et al.*, 1999).

São vários os fatores que predispõem a uma infecção por *Candida sp*, destacando-se a permanência em unidade de tratamento intensivo (UTI), que está associada a elevada morbi-mortalidade (COLOMBO, 2004). Outros fatores de risco a serem considerados são: colonização por *Candida sp* em sítios diferentes, tempo de permanência hospitalar, uso de nutrição parenteral prolongada, uso de antibióticos de amplo espectro, uso de cateter venoso central, cirurgia abdominal de

grande porte, uso de corticóides, idade, quimioterapia, neutropenia (COLOMBO, 2004, OSTROSKY-ZEICHNER, 2003).

Antoniadou *et al.* (2003) observaram como fatores de risco para *Candida*: a cirurgia abdominal dentro de 15 dias do início da candidemia, uso de corticóides por um mês antes do início da candidíase, necessidade de UTI com permanência dentro de um mês após o início do quadro, considerando-se que o grupo de pacientes no estudo possuíam câncer.

Jarvis (1995) encontrou como fatores de risco para candidemia, no grupo estudado: pacientes queimados, trauma, cirurgia cardíaca, oncologia, cirurgia geral, uso de vancomicina e/ou imipenem.

Gaytan *et al.* (2000), em estudo de pacientes que permaneceram em UTI, observaram que os fatores de risco foram: uso de vancomicina e/ou imipenem, tempo de permanência prolongada, alterações digestivas, entubação, cateter vesical, uso de cefalosporinas, cirurgia, neoplasia, diabetes mellitus, cateteres endovenosos, diálise.

Snydman (2003) ao analisar as infecções por *Candida* em unidade de tratamento intensivo neonatal (UTIN), avaliou que os fatores de risco para Candidemia como leucemia aguda, leucopenia, queimados, doenças gastrointestinais, nascimento prematuro, cateteres endovenosos, cirurgia abdominal complicada, nutrição parenteral, antibioticoterapia por mais de 14 dias, isolamento de *Candida* em pelo menos dois sítios.

Saiman *et al.* (2001) analisaram pacientes em UTIN, avaliando os fatores de risco. Concluíram que a colonização dos recém-nascidos em UTIN ocorreram nas

primeiras duas semanas de vida, associaram a maior risco de candidemia em RN com baixo peso ao nascer, a idade gestacional inferior a 32 semanas, uso de cefalosporinas de terceira geração, uso de cateter venoso central, uso de lipídeos intravenosos e de bloqueadores de H<sub>2</sub>.

Karlowicz *et al.* (2003) analisaram a necessidade da retirada precoce de cateter venoso central em neonatos que foram detectados candidemia, concluíram que os recém-nascidos em que não foram removidos os cateteres houve um aumento significativo na taxa de mortalidade.

Makhoul *et al.* (2001) realizaram um estudo retrospectivo de 10 anos, em prontuários de recém-nascidos com sepse fúngica adquirida e identificaram como fatores de risco: prematuridade, recém-nascido com muito baixo peso ao nascimento, uso de antibióticos de amplo espectro, ventilação mecânica prolongada, cateterização periférica ou de vasos centrais, nutrição parenteral prolongada, permanência hospitalar prolongada em unidade de tratamento intensivo neonatal, terapia com corticóide.

#### 1.6.2.3 Candidíase Disseminada Crônica

A candidíase disseminada crônica caracteriza-se por febre em paciente com recuperação de neutropenia, com dor nos quadrantes superiores do abdome, náuseas, elevação gradativa da fosfatase alcalina. Podendo comprometer múltiplos órgãos como: fígado, baço, rins. Geralmente, os exames radiológicos são normais, as

hemoculturas são negativas, na maioria dos casos, o diagnóstico é confirmado por biópsia (NUCCI; COLOMBO; QUEIROZ-TELLES, 1999).

Benjamim Jr. *et al.* (2003)(c) realizaram um levantamento na literatura sobre os danos em órgãos após candidemia, e observaram que as lesões mais frequentes causadas por *Candida* são a endoftalmite, a meningite, invasão do parênquima cerebral, endocardite, abscesso renal, abscesso hepato-esplênico.

A endoftalmite resulta da disseminação hematogênica da candidíase em recém-nascidos e cerca de 6% dos RN que adquirem candidíase sistêmica desenvolvem oftalmopatia, e também está associada com a elevação da incidência em três vezes de retinopatia da prematuridade (BALEY; ELLIS, 2003; NOYOLA *et al.*, 2002).

Noyola *et al.* (2001) realizaram o isolamento de *Candida* em vários fluidos orgânicos, sendo a maior positividade na urina (92%), seguida do líquido cefalorraquidiano em 79% dos casos, hemocultura em 53%, fluido peritoneal em 12%, líquido sinovial em 1,2%.

Moreira (2005) afirma que a presença de leveduras na coloração pelo Gram, seja no líquido ou na urina, é fortemente indicativa de doença invasiva, principalmente em RN.

Outros casos de danos por *Candida* nos órgãos são relatados por Karlowicz (2003) nos quais os pacientes apresentam desde sintomas inespecíficos, até anúria com falência renal.

## 1.7 DIAGNÓSTICO DE CANDIDEMIAS

As leveduras fazem parte da flora normal dos seres humanos, justificando que em fase precoce da infecção a hemocultura pode ser negativa em pacientes com candidíase invasiva profunda, principalmente em imunodeprimidos. Outro ponto a ser considerado sobre os fungos é que estes possuem crescimento lento em meios de cultura, retardando o diagnóstico (NUCCI; COLOMBO; QUEIROZ-TELLES, 1999). É importante ressaltar a necessidade de equipamentos adequados e recursos humanos especializados, para uma correta identificação das diversas espécies de fungos (NUCCI; COLOMBO; QUEIROZ-TELLES, 1999; PAPPAS *et al.*, 2004).

Um método de triagem diagnóstica muito utilizado é o exame à fresco em microscopia ótica. No entanto, essa técnica não identifica o gênero ou espécie do fungo, por isso a necessidade de realização de culturas (LACAZ *et al.*, 2002).

As culturas realizadas para isolar *Candida sp* são:

Para material colhido de mucosas, utiliza-se exame direto e cultura (NUCCI; COLOMBO; QUEIROZ-TELLES, 1999).

Na secreção do trato respiratório em forma de escarro ou lavado brônquico, em geral o resultado com *Candida sp* significa contaminação do material pela orofaringe ou colonização do trato respiratório. Assim, torna-se necessário nestes casos, para confirmação diagnóstica, o exame histopatológico (NUCCI; COLOMBO; QUEIROZ-TELLES, 1999).

Para que as Hemoculturas sejam processadas adequadamente, é necessário seguir normas para uma colheita correta: além da assepsia local obrigatória (permitindo que o anti-séptico atue por alguns minutos antes da coleta), a colheita deve ser realizada antes do início de antibioticoterapia, ou se estiver na vigência de uso de

antibióticos, colher a amostra antes da administração destes. O volume de sangue e o número de amostras são fatores imprescindíveis, sendo que duas a três amostras são suficientes em caso de hemocultura. Para os adultos é necessário colher um volume de 10 ml, já para os recém-nascidos o valor mínimo é um ml para cada colheita. O método para análise das hemoculturas também influencia nos resultados, uma vez que o método de processamento manual possui mais baixa positividade que os automatizados (NUCCI; COLOMBO; QUEIROZ-TELLES, 1999).

Como coadjuvante, faz-se necessário realizar o teste de susceptibilidade de fungos. Para isso foi desenvolvida a metodologia NCCLS M-27-A, que posteriormente foi atualizada para M 27-A2. Os pontos de corte interpretativos são utilizados para teste de sensibilidade de espécies de *Candida* ao fluconazol, ao itraconazol e a flucitosina, ainda não havendo pontos de corte confiáveis e convincentes disponíveis para anfotericina B (PAPPAS *et al.*, 2004). Em caso das hemoculturas serem negativas, não exclui-se o diagnóstico, e devem ser colhidas novas amostras (NUCCI; COLOMBO; QUEIROZ-TELLES, 1999; MOREIRA, 2005).

A vigilância de sepse fúngica é um procedimento difícil, caro e trabalhoso, e não permite o diagnóstico definitivo da doença. A presença de *Candida sp* em dois ou mais sítios não contíguos tem alto poder preditivo do evento fungemia ou infecção sistêmica podendo ser utilizada terapia empírica (NUCCI; COLOMBO; QUEIROZ-TELLES, 1999).

A colheita de culturas de secreção respiratória, urina, fluidos de drenos abdominais e secreção da ferida cirúrgica estariam indicadas em pacientes cirúrgicos com índice de APACHE II maior que 15, antibioticoterapia há mais de sete dias e

dependentes de ventilação mecânica. As culturas devem ser colhidas duas vezes por semana até a identificação de dois sítios colonizados, hemocultura positiva ou melhora clínica do paciente, entretanto estas condutas tornam-se impossíveis de implantar nas rotinas de hospitais de grande porte (NUCCI; COLOMBO; QUEIROZ-TELLES, 1999).

#### 1.8-AGENTES ANTIFÚNGICOS:

Durante o período neonatal, é necessário iniciar terapia empírica para infecções por *Candida*, pois vários pontos devem ser levados em consideração (MOREIRA, 2005; KARLOWICZ *et al.*, 2004). O retardo do início do tratamento favorece um aumento na taxa de mortalidade, contribuindo com elevação nas taxas de hemorragia intraventricular, retinopatia da prematuridade e retardo no desenvolvimento (MOREIRA, 2005). Como preditor de terapêutica precoce bem sucedida é importante a remoção de cateteres venosos profundos (MOREIRA, 2005; KARLOWICZ *et al.*, 2004).

Os resultados das hemoculturas, em geral, são longos, sendo necessário o tratamento precoce, evitando o prognóstico sombrio, que acompanha a candidíase invasiva (MOREIRA, 2005). A terapia empírica deve ser iniciada se houver suspeita de infecção fúngica ou na vigência de sepse neonatal tardia, principalmente nas seguintes situações: todo RN com idade gestacional inferior a 25 semanas, independente de plaquetopenia, em RN com idade gestacional entre 25 e 27 semanas, que tenham utilizado cefalosporinas de terceira geração ou

carbapenêmicos até sete dias antes da suspeita, mesmo sem plaquetopenia; ou ainda em RN com trombocitopenia inexplicável, independente da idade gestacional (BENJAMIM JR. *et al.*, 2003 (b); MOREIRA, 2005).

Para o tratamento de candidíase sistêmica existem quatro classes de agentes antifúngicos para uso (MOREIRA, 2005; PAPPAS *et al.*, 2004). São eles: os poliênicos (anfotericina B deoxicolato e preparações lipídicas), os azóis (fluconazol e voriconazol), pirimidinas fluorinadas (5-fluocitosina) e equinocandinas (caspofungina e micafungina) (MOREIRA, 2005; PAPPAS *et al.*, 2004).

A anfotericina B ainda é considerada o padrão ouro para o tratamento de infecção por *Candida* em RN (MOREIRA, 2005; PAPPAS *et al.*, 2004). Ela atua ligando-se ao ergosterol da membrana celular do fungo, aumentando a permeabilidade celular, o que determina a morte celular (MOREIRA, 2005). A farmacocinética é variável, no entanto, a meia-vida sérica da droga em RN (55 a 90 horas em RN) é maior quando comparada com adultos (30 horas) (PAPPAS *et al.*, 2004).

Na evidência de uma única hemocultura positiva para *Candida* e presença de infecção, a terapia antifúngica deve ser iniciada o mais precocemente (MOREIRA, 2005). Quanto ao tempo de tratamento não há consenso, na literatura. A dose recomendada de anfotericina B deoxicolato é de 0,5 a 1 mg/kg/dia, deve ser diluída em solução de glicose a 5%, com concentração de 0,5mg/ml, administrada em cateter central ou 0,1mg/ml em veia periférica. Os efeitos colaterais mais observados são: a nefrotoxicidade, a mielotoxicidade, a cardiotoxicidade e a hepatotoxicidade (PAPPAS *et al.*, 2004). No entanto, os efeitos mais frequentes observados são: hipocalcemia e hipomagnesemia, e ainda anemia, plaquetopenia

(MOREIRA, 2005). Diante de tais efeitos, torna-se necessário o controle laboratorial com hemograma (hematócrito, plaquetas), escórias nitrogenadas (uréia, creatinina) e dosagem de eletrólitos (potássio, magnésio), em RN não tem sido observado reações (LEIBOVITZ, 2002; MOREIRA, 2005; PAPPAS *et al.*, 2004).

Felizmente, a resistência à anfotericina B não é comum entre as espécies de *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. parapsilosis*. A *C. lusitaniae* é a única espécie naturalmente resistente à anfotericina B, podendo ser identificada laboratorialmente (PAPPAS *et al.*, 2004). Entretanto vários estudos sugerem que uma pequena proporção de *C. glabrata* e *C. krusei* podem ser resistentes à anfotericina B. O teste de susceptibilidade antifúngica não está disponível no Brasil, e o resultado pode demorar alguns dias (PAPPAS *et al.*, 2004).

Dentre as novas apresentações da anfotericina B, a que possui complexo lipídico e a lipossomal foram aprovadas para uso em casos diagnosticados de candidíase. Estas foram desenvolvidas com o intuito de reduzir efeitos colaterais como a nefrotoxicidade, permitindo o uso de doses mais elevadas. Entretanto, as novas formulações são utilizadas como drogas de segunda linha para o tratamento de candidíase, visto que as modificações farmacológicas destas apresentações não são totalmente conhecidas (PAPPAS *et al.*, 2004). Apesar de que a anfotericina B deoxicolato está associada com uma elevação de 6,6 vezes na taxa de mortalidade, e por este motivo, dentre outros, está indicado o uso de anfotericina B com formulações lipídicas em pacientes de alto risco para desenvolverem efeitos tóxicos como: disfunção renal pré-existentes, em uso concomitante de agente nefrotóxico (aminoglicosídeos, ciclosporinas), permanência em unidade de tratamento intensivo (PAPPAS *et al.*, 2004). Um ponto negativo às formulações novas é o custo muito

elevado (MOREIRA, 2005). Outro fato a ser considerado, é que a propriedade farmacológica da anfotericina B complexo lipídico reduz a eliminação da droga por via urinária, reduzindo a eficácia no tratamento da candidíase urinária, a dose preconizada é de 3 a 5 mg/kg/dia (MOREIRA, 2005; PAPPAS *et al.*, 2004).

Dentre os azóis, o fluconazol é um composto sintético triazólico, que exerce seu efeito inibindo a enzima responsável pela síntese do ergosterol da membrana celular. É uma droga que apresenta boa distribuição pelo sistema nervoso central, com eliminação principalmente por via renal. Dentre os efeitos colaterais o mais evidente é a hepatotoxicidade, sendo solucionado com a interrupção da droga (MOREIRA, 2005; PAPPAS *et al.*, 2004). A dose recomendada é de 6mg/kg/dia via oral ou parenteral, dividido a cada 12 horas. Ao comparar a meia-vida em adultos, que é de 30 horas, a de RN é de 55 a 90 horas (MOREIRA, 2005; PAPPAS *et al.*, 2004). Assim, para RN com baixo peso ou muito baixo peso é recomendável administração uma vez ao dia. Ressalta-se o problema de resistência ao fluconazol por espécies como *C. krusei* e *C. glabrata* (BENJAMIM JR *et al.*, 2003 (b); MOREIRA, 2005; PAPPAS *et al.*, 2004).

O voriconazol é outro agente que atua inibindo as enzimas dependentes do citocromo p-450, o que compromete a integridade da membrana celular, pode ser utilizado para uso oral ou parenteral, e é tão ativo quanto o fluconazol contra candidíase esofágica. Apresenta um espectro de ação ampliado às espécies de *Candida* não *albicans* resistentes ao fluconazol. No entanto, não há estudos suficientes para o uso em RN (MOREIRA, 2005; PAPPAS *et al.*, 2004).

A flucitosina é um análogo fluorado da citosina que é convertida em fluoracil. Geralmente é utilizada associada a anfotericina B por apresentarem sinergismo e

boa penetração ao sistema nervoso central (MOREIRA, 2005; PAPPAS *et al.*, 2004). Não está disponível no Brasil (MOREIRA, 2005). A depuração da flucitosina é diretamente proporcional à velocidade de filtração glomerular. Os RN com muito baixo peso podem ter altas concentrações plasmáticas pela imaturidade da função renal (MOREIRA, 2005; PAPPAS *et al.*, 2004).

Equinocandinas são derivados semi-sintéticos da equinocandina B, com ação sobre a parede celular e não sobre a membrana celular. A grande variedade em relação as demais drogas é que todas as espécies de *Candida* são sensíveis a caspofungina, além de menor efeito colateral quando comparada a anfotericina B. É solúvel em água e incompatível com soluções de glicose. Não há estudos que comprovem a eficácia da droga em crianças e recém-nascidos (MOREIRA, 2005; PAPPAS *et al.*, 2004).

A atividade *in vitro* de outros agentes (amidulafungina, micafungina) são semelhantes à caspofungina, no entanto os estudos clínicos são limitados a estudos abertos de avaliação da dose (MOREIRA, 2005; PAPPAS *et al.*, 2004).

Pappas *et al.* (2004), nas diretrizes para o tratamento de candidíase, recomendam que na vigência de infecção fúngica grave, a droga de primeira escolha para o tratamento empírico é a anfotericina B. Aguardar o resultado das culturas, e testes de sensibilidade, quando então poderá ou não ser mantida baseando-se no perfil de sensibilidade da *Candida* aos diferentes antifúngicos. Quanto ao tempo de tratamento, está definido que para a candidemia é de 14 dias. Em candidíase congênita, a droga de primeira escolha é a anfotericina B deoxicolato na dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia, com dose total acumulada de 10 a 25 mg/kg .

A infecção do trato urinário pode ser tratada com anfotericina B por 7 a 14 dias, aconselhando a retirada do cateter urinário. Em RN de baixo peso ao nascer a candidúria deve ser considerada (MOREIRA, 2005, PAPPAS *et al.*, 2004).

Na meningite, o tratamento deve estender-se por 4 semanas, após o desaparecimento dos sintomas, na dose de 0,7 a 1 mg/kg/dia associado à flucitosina. Na endocardite, a droga indicada como primeira escolha também é a anfotericina B, mas desta vez, por no mínimo seis semanas. Neste caso, a terapia antifúngica deve ser oferecida por um ano, para evitar recidiva, devendo ser administrado o fluconazol como terapia de manutenção (MOREIRA, 2005; PAPPAS *et al.*, 2004).

Quando ocorrer endoftalmite, deve ser utilizada como terapia de escolha a anfotericina B por um período médio de 6 a 12 semanas. A terapêutica pode ser completada com fluconazol caso seja possível o uso deste pelo teste de sensibilidade (MOREIRA, 2005; PAPPAS *et al.*, 2004). Em caso de osteomielites e artrites, é necessário como terapia coadjuvante o debridamento cirúrgico associado a anfotericina B por 2 a 3 semanas; e como terapia de supressão, utilizar o fluconazol por 6 a 12 meses (LEIBOVITZ, 2002; MOREIRA, 2005; PAPPAS *et al.*, 2004).

Sastre *et al.*(2003) estudaram um grupo de 118 RN, de 27 UTI neonatais na Espanha. A anfotericina B foi utilizada em 114 RN, e um recebeu fluconazol. Os três RN restantes não foram tratados. Dos que usaram anfotericina B, 81 foram tratados com a formulação lipossomal como primeira escolha por apresentarem prematuridade (74), ou falência renal (5). Seis pacientes receberam 5-flucitosina em associação com anfotericina B lipossomal (três evoluíram com meningite, e outros três evoluíram gravemente) ou anfotericina B complexo lipídico. Somente sete RN

foram tratados com anfotericina B deoxicolato, a qual foi interrompida em três deles por apresentarem nefrotoxicidade.

Antunes *et al.* (2004), relataram 120 casos de candidemia, em pacientes que estiveram internados no Hospital da Santa Casa de Porto Alegre, no período de um ano (2002 a 2003). Foram encontradas 48,3% *C. albicans*, *C. parapsilosis* em 25,8%, *C. tropicalis* em 13,3%. Não foram encontradas cepas resistentes aos antifúngicos. A susceptibilidade dose-dependente ao itraconazol esteve presente em 50% dos isolados de *C. krusei*, 25% de *C. glabrata*, 16% de *C. parapsilosis*, 12% de *C. tropicalis* e 7% de *C. albicans*.

Antoniadou *et al.* (2003) estudaram (EUA) de 1998 a 2001, candidemias em pacientes com câncer. Dos 265 adultos com câncer, 144 foram testados, e em cinco isolou-se *Candida* resistente a anfotericina B das quais quatro em *C. krusei* e uma *C. glabrata*. Somente 13% dos isolados foram resistentes ao fluconazol, e 26% eram resistentes ao itraconazol. A susceptibilidade dose-dependente ao fluconazol e ao itraconazol foram detectadas em 13% e 21%, respectivamente. A susceptibilidade *in vitro* ao fluconazol e ao itraconazol foram elevadas para *C. albicans* e *C. parapsilosis* (90% para ambas). Entre os isolados de *C. tropicalis*, 84% eram susceptíveis ao fluconazol e 54%, ao itraconazol. Em amostras de *C. glabrata*, o fluconazol foi mais ativo que o itraconazol (59% e 16%, respectivamente). A *C. krusei* foi a espécie mais resistente contra os três agentes antifúngicos, principalmente contra o fluconazol.

Godoy *et al.* (2003), realizaram estudo em hospitais terciários na América Latina. Durante um ano, obtiveram 103 isolados de *Candida spp* a partir da corrente sanguínea. Das amostras isoladas, 42% era *C. albicans*, 58% *Candida* não albicans,

24,2% *C. tropicalis* e 21,3% *C. parapsilosis*. O teste de sensibilidade das amostras isoladas mostrou que a *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. parapsilosis* eram susceptíveis ao fluconazol e anfotericina B. Apenas a *C. albicans* foi resistente a flucitosina.

Kaufman *et al.* (2001), em estudo desenvolvido com 100 RN prematuros, com baixo peso ao nascimento (inferior a 1000g) administraram fluconazol profilático, durante os primeiros seis dias de vida. Os resultados mostraram que tal medida foi eficaz na prevenção de colonização fúngica e infecção fúngica invasiva em neonatos.

Silva; Santos; Colombo (1998) avaliaram 86 amostras da mucosa oral de pacientes com AIDS, cinquenta e nove foram positivas para *Candida*, das quais 52 eram *C. albicans*, quatro *C. tropicalis* e três *C. krusei*. Analisando a susceptibilidade *in vitro* a anfotericina B, flucitosina, itraconazol, fluconazol, cetoconazol, e comparando os valores de concentração inibitória mínima (CIM), das 59 leveduras isoladas, 8,47% foi resistente a anfotericina B e 5,08% a flucitosina, 25,42% foi resistente ao itraconazol, 45,76% ao cetoconazol e 66,10% ao fluconazol.

Batista *et al.* (1999) estudaram a susceptibilidade das cepas de *C. albicans* em pacientes com estomatite protética, a partir de 19 isolados com avaliação da CIM e a concentração fungicida mínima (CFM). Estes autores mostraram baixos valores de CIM e CFM para anfotericina B. Para o miconazol e fluconazol, entretanto, as concentrações foram mais elevadas.

## 2 JUSTIFICATIVA

Entre os microorganismos causadores de infecção hospitalar os fungos têm atingido percentuais crescentes em infecções sistêmicas, especialmente dentro de unidades de tratamento intensivo (UTI), como foi observado por Osmon *et al.* (2003). Neste referido trabalho, a *Candida sp* ocupou o segundo lugar dentre os patógenos mais envolvidos em infecção da corrente sanguínea (26/372 pacientes).

Crianças, principalmente recém-nascidos prematuros são muito susceptíveis a adquirir infecção nosocomial em particular quando necessitam de cuidados intensivos, por mais de 48 horas. Vários fatores como antibioticoterapia, nutrição parenteral e outros procedimentos invasivos estão associados a maior risco para as candidemias, predispondo a elevada taxa de morbi-mortalidade. A cidade de Belém possui várias unidades de tratamento intensivo pediátricas e neonatais, porém nenhum estudo com enfoque em infecções fúngicas foi realizado até o momento.

Torna-se, então, relevante um estudo que avalie a importância da *Candida sp* como causa de infecção da corrente sanguínea, num hospital público da cidade de Belém.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 GERAL

Verificar a ocorrência de candidemias em pacientes internados em unidades de pediatria e neonatologia, em um hospital público de Belém, Pará.

#### 3.2 ESPECÍFICOS

- 3.2.1 Estudar a frequência da ocorrência dos casos de candidemia
- 3.2.2 Identificar os fatores de risco associados com aquisição de candidemia.
- 3.2.3 Verificar a presença de *Candida* em outros sítios.
- 3.2.4 Identificar a associação de candidemias com outras infecções hospitalares causadas por bactérias.
- 3.2.5 Descrever o quadro clínico-laboratorial e evolução dos casos de candidemia.

## **4 CASUÍSTICA E MÉTODOS**

### **4.1 TIPO DE ESTUDO**

Este estudo é descritivo, de caráter transversal e retrospectivo, realizado no período de janeiro de 1999 a dezembro de 2004.

### **4.2 AMBIENTE DE PESQUISA**

O estudo foi realizado na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMP). Este hospital pertence ao Sistema Único de Saúde, com capacidade de internação de 387 leitos, assim distribuídos: ginecologia e obstetrícia 121, clínica médica 60, pediatria 28, neonatologia 100, cirurgia geral 41, UTI adulto 10, UTI pediátrica 5, UTI neonatal 22.

Os prontuários foram obtidos através do setor de assessoria de arquivos e documentos.

#### 4.3 POPULAÇÃO ESTUDADA

Foram revisados 2.622 resultados de culturas, de diversos espécimes provenientes de pacientes da neonatologia e pediatria da FSCMP, e selecionados apenas os casos positivos para *Candida sp.*

Para identificação de possíveis fatores de risco para candidemia. Foram analisadas as seguintes variáveis: uso de antibioticoterapia, bloqueadores H2 e/ou corticóides, além da presença de sonda naso ou oro-gástrica, cateter venoso central, ventilação mecânica, realização de cirurgias, tempo de permanência hospitalar, ocorrência de outras infecções hospitalares, parâmetros clínicos e laboratoriais no momento do diagnóstico, transfusão de sangue ou derivados, prognóstico e evolução.

#### 4.4 DEFINIÇÃO DE CASO

Candidemia hospitalar foi definida através do crescimento de *Candida sp* em pelo menos uma hemocultura colhida de veia periférica em crianças internadas.

Infecção hospitalar conforme a portaria nº 2616, do Ministério da Saúde, é a adquirida após a admissão do paciente e que se manifeste durante a internação ou após a alta, quando puder ser relacionada com a internação ou procedimentos

hospitalares, ou que se apresentem a partir de 72 horas após a admissão, ou antes de 72 horas se associada a procedimentos diagnósticos e/ou terapêuticos realizados durante este período (RICHTMANN, 2002).

Infecções hospitalares neonatais são àquelas que ocorram até 48 horas de vida como infecção hospitalar precoce, exceto, as congênitas como STORCH ( sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes simples, HIV), e à partir de 48 horas são consideradas tardias (RICHTMANN, 2002).

#### 4.5 VALORES ADOTADOS

4.5.1 Anemia: abaixo de 30 dias hemoglobina com valores  $\leq 19\text{g/dl}$ , e/ ou hematócrito  $\leq 49\text{ cm}^3/100\text{ml}$ , de 31 dias a 1 ano hemoglobina  $\leq 14\text{g/dl}$  e/ ou hematócrito  $\leq 40\text{ cm}^3/100\text{ml}$ .

4.5.2 Leucocitose: até 1 mês leucócitos  $\geq 20.000/\text{mm}^3$ , acima de 1 mês até 1 ano de idade contagem de leucócitos  $\geq 11.000/\text{mm}^3$ .

4.5.3 Leucopenia: até 1 mês leucócitos  $\leq 20.000$ , 1 mês a 1 ano contagem de leucócitos  $\leq 11.000 / \text{mm}^3$ .

4.5.4 Plaquetopenia: contagem de plaquetas  $\leq 200.000/\text{mm}^3$ .

4.5.5 Bilirrubinas elevadas: valores de bilirrubinas totais  $\geq 5\text{ mg/dl}$ .

4.5.6 Transaminases elevadas (alanina transferase(ALT) e aspartato transferase (AST)): ALT  $\geq 35\text{ mUI/ml}$  e AST  $\geq 40\text{mUI/ml}$ .

4.5.7 Hipopotassemia: valor < 3,5 mEq/l.

4.5.8 Hiponatremia: valor < 135 mEq/l.

#### 4.6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Todas as crianças de 0 a 13 anos, de ambos os sexos que foram internados na FSCMP no período de 1999 a 2004, com resultado positivo para *Candida sp* na hemocultura e/ou em outras culturas de espécimes clínicos.

#### 4.7 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Crianças de 0 a 13 anos com ausência de resultado positivo nas culturas para *Candida sp*.

#### 4.8 DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

Os espécimes clínicos provenientes de pacientes internados na pediatria e neonatologia da FSCMP foram encaminhados a um laboratório terceirizado para processamento da cultura. O laboratório em questão utiliza como rotina o BACTEC, havendo a positividade para levedura, realizando-se em seguida o VYTEC.

#### 4.9 INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS

Para a coleta de dados, foi utilizado um protocolo (Apêndice 2), com as seguintes informações: nome, registro, data de nascimento, sexo, data de internação, data de alta, tipo de alta, diagnóstico de internação, duração da internação, procedência (hospitalar ou domiciliar), cirurgia (data, nome da cirurgia), presença de cateter venoso, drenos, sondas, nutrição parenteral ou enteral, alterações clínicas e laboratoriais no momento do diagnóstico de candidemia, culturas (data, agente, sítio), antibioticoterapia (tipo, início e término), unidade de terapia intensiva (período), associação com outra infecção hospitalar, ventilação mecânica, uso de antiácidos, corticosteróides, transfusão sanguínea.

#### 4.10 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados obtidos através da coleta em protocolo, foram distribuídos em tabelas e gráficos.

#### 4.11 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este trabalho foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Núcleo de Medicina Tropical (Anexo 1).

## **5 RESULTADOS**

Durante o período de janeiro de 1999 a dezembro de 2004, de um total de 2622 culturas, 944 isolaram agentes infecciosos no sangue. Destas, o isolamento de *Candida albicans* foi observado em cinco crianças, correspondendo 0,53%. Em três

destes casos, o fungo também foi isolado da urina, um do líquido céfalo-raquidiano (LCR) e outro do líquido sinovial (Tabela 1).

TABELA 1- Distribuição dos casos de candidemia de acordo com os sítios de isolamento.

Paciente	Isolamento	de	<i>albicans</i>	Ano	
			<i>andida</i>	de	
				Isolam	
				ento	
	Sangue	Urina	LCR	Líquido Sinovial	
1	+	+	-	-	2002
2	+	-	-	+	2003
3	+	+	+	-	2003
4	+	+	-	-	2002
5	+	-	-	-	2002
Total	5	3	1	1	-

(+) Isolamento positivo em cultura

(-) Isolamento negativo em cultura

A distribuição dos casos ao longo do período estudado, mostrou que a *C. albicans* foi isolada de hemoculturas apenas nos anos de 2002 (3 casos) e 2003 (2 casos) (Tabela 1).

A idade, em dias, observada no dia da colheita das hemoculturas variou de 44 a 282 dias (Tabela 2), sendo duas do sexo feminino e três do sexo masculino.

TABELA 2- Distribuição das amostras positivas para *C. albicans* por sexo e idade no dia de colheita das hemoculturas.

Paciente	Sexo	Idade (em dias) no dia de colheita das hemoculturas
PACIENTE 1	Feminino	44
PACIENTE 2	Feminino	50
PACIENTE 3	Masculino	46
PACIENTE 4	Masculino	141
PACIENTE 5	Masculino	282

As causas de internação dos casos que evoluíram com candidemia foram: um caso considerado clínico (prematuridade e síndrome do desconforto respiratório), dois casos cirúrgicos (um para fechamento de colostomia e outro para realização de derivação ventrículo-peritoneal devido hidrocefalia), dois casos clínico-cirúrgicos

(um com atresia do esôfago associada a cardiopatia congênita e outro com neuropatia e pneumonia) (Tabela 3). O caso considerado clínico a internação, também foi submetido a procedimento cirúrgico ao longo da internação.

TABELA 3– Distribuição das amostras de acordo com o diagnóstico de internação.

Diagnóstico de Internação	Número de Casos
Clínico	1/5
Prematuridade e síndrome do desconforto respiratório	1
Cirúrgico	2/5
Fechamento de colostomia	1
Hidrocefalia	1
Clínico – cirúrgico	2/5
Atresia do esôfago e cardiopatia congênita	1
Neuropatia e pneumonia	1
Total	5

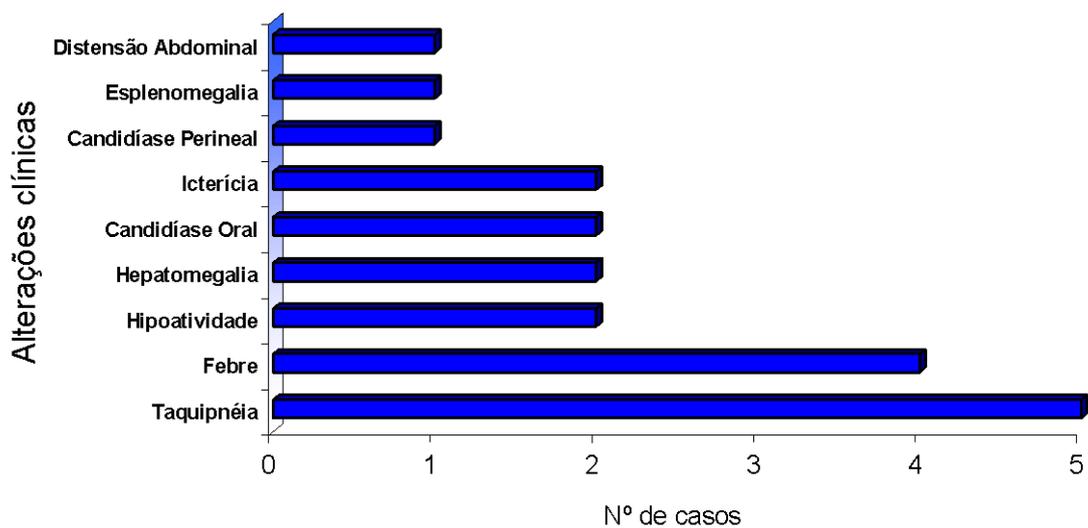
Além do isolamento por *C. albicans* em hemoculturas, foram registradas em prontuários outras causas de infecção hospitalar nas cinco crianças deste estudo: infecção da ferida operatória em dois casos, além de casos de sepse (hemocultura com isolamento de *Klebsiella oxytoca*), escabiose, meningite bacteriana (em

bacterioscopia isolou cocos Gram positivos), infecção do trato urinário em um caso (na urocultura isolou *Klebsiella sp*) (Tabela 4).

TABELA 4 – Ocorrência de outras infecções hospitalares.

Outras infecções hospitalares	Número de Casos
Infecção da ferida operatória	2/ 5
Infecção do trato urinário	1/ 5
Sepse	1/ 5
Escabiose	1/ 5
Meningite bacteriana	1/ 5

*Dentre as alterações clínicas observadas no dia da colheita da hemocultura, o sintoma mais freqüente foi taquipnéia, que esteve presente em todos os casos, seguido de febre (quatro casos), hipoatividade, hepatomegalia, candidíase oral e icterícia (com dois casos), candidíase perineal, esplenomegalia e distensão abdominal (um caso cada) (Figura 8).*



**FIGURA 8 – Alterações clínicas presentes no dia da colheita de sangue para hemoculturas.**

Na Figura 9 observamos as alterações laboratoriais no dia da colheita das hemoculturas. A anemia foi a mais encontrada (em cinco casos), seguida por leucocitose (4/5), elevação de bilirrubinas, hipopotassemia (3/5). Hiponatremia e

plaquetopenia foram observados em dois casos, e um caso apenas apresentou leucopenia e elevação de transaminases.

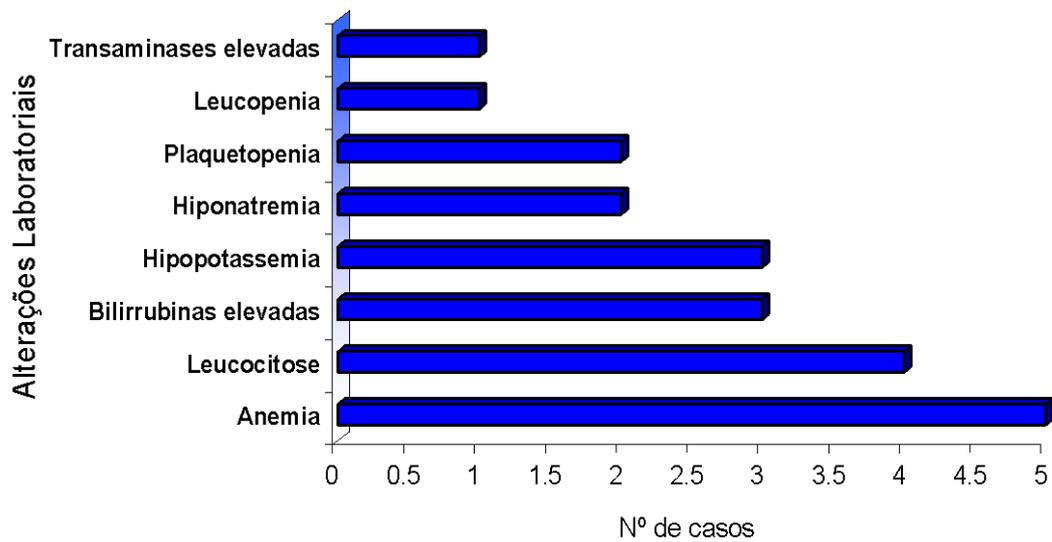


FIGURA 9- Alterações laboratoriais observadas no dia da colheita de sangue para hemoculturas.

TABELA 5- Fatores de risco para aquisição de candidemia.

Fatores de risco	Número de casos
Uso de antibioticoterapia	5/5

---

Cirurgias	5/5
Sonda oro-gástrica	4/5
Uso de bloqueador H <sub>2</sub>	4/5
Cateter venoso central	4/5
Ventilação mecânica	3/5
Nutrição parenteral prolongada	3/5
Uso de corticóides	3/5
Unidade de tratamento intensivo	3/5
Nutrição enteral	1/5
Dreno abdominal	1/5

---

Vários fatores de risco para aquisição de candidemias foram identificados. Na tabela 5 observa-se que todos os casos foram submetidos a procedimentos cirúrgicos, assim como receberam antibioticoterapia. Em quatro casos foi utilizado sonda oro-gástrica, bloqueador de H<sub>2</sub> e cateter venoso central. Três casos foram submetidos a ventilação mecânica, nutrição parenteral prolongada, uso de corticóides, e permaneceram em unidade de tratamento intensivo. Dreno abdominal e nutrição enteral foram identificados como fatores de risco em apenas um caso.

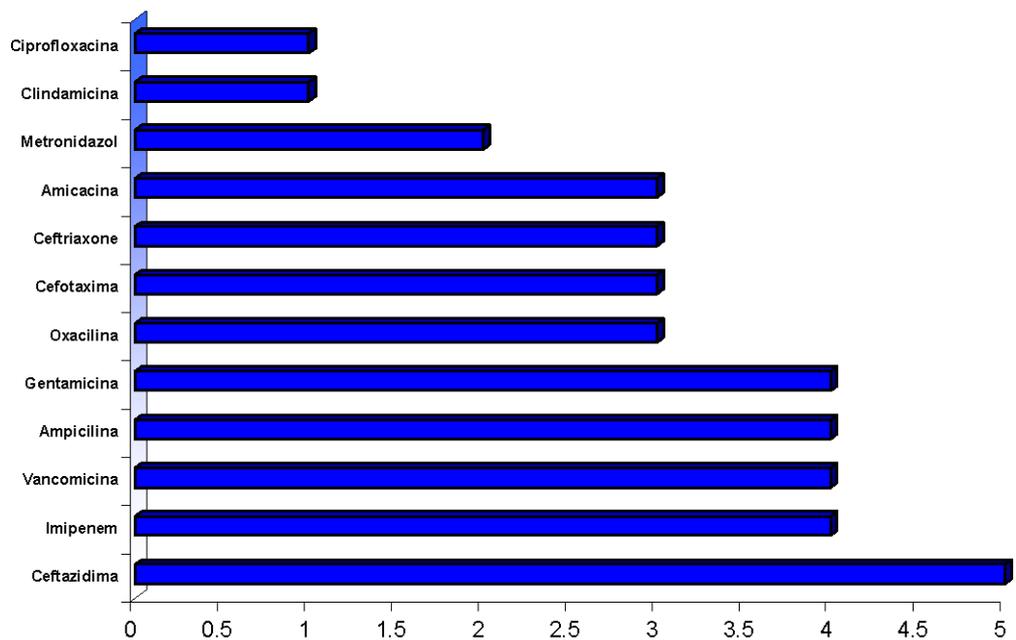


FIGURA 10- Uso de antimicrobianos durante a internação.

No que concerne ao uso de antimicrobianos (Figura 10) observamos que a ceftazidima foi a mais utilizada (cinco casos). Em quatro casos utilizou-se imipenem, vancomicina, ampicilina e gentamicina. A oxacilina, a cefotaxima, o ceftriaxone e a amicacina foram utilizados em três crianças, o metronidazol em duas, e apenas um caso clindamicina e ciprofloxacina.

TABELA 6- Distribuição dos casos de candidemia por tempo de permanência hospitalar, tempo de permanência em UTI, dia da colheita das hemoculturas, uso de antifúngicos, tempo de uso e evolução.

Pacientes	Tempo de Permanência Hospitalar (a)	Tempo de Permanência em UTI (b)	Dia da colheita das hemoculturas (c)	Antifúngico	Tempo de uso (d)	Prognóstico
1	35	21	15	AnfotericinaB	10	Óbito
2	76	4	50	AnfotericinaB	28	Alta
3	54	11	15	Fluconazol	17	Alta
4	140	0	76	Não usou	0	Alta
5	16	0	12	Não usou	0	Óbito

(a)Tempo de permanência hospitalar em dias.

(b)Tempo de permanência em UTI em dias.

(c)Dia da colheita das hemoculturas, considerando o dia de internação.

(d)Tempo de uso de antifúngico em dias.

O tempo médio de permanência hospitalar foi de 55 dias (variação de 16 a 140 dias). Três crianças foram internadas em UTI, das quais duas receberam anfotericina B e uma fluconazol (Tabela 6). A anfotericina B foi utilizada por 10 dias em um caso e 28 dias em outro. O fluconazol foi mantido durante 17 dias. O uso de antifúngico foi iniciado nestes casos após o isolamento da *C. albicans* em hemoculturas.

Duas crianças não estiveram internadas em UTI e não receberam antifúngicos. Dos dois casos que evoluíram à óbito, um esteve internado em UTI e recebeu anfotericina B por 10 dias (Tabela 6).

## 6 DISCUSSÃO

Nas últimas duas décadas, o perfil dos agentes etiológicos responsáveis por infecções nosocomiais estão modificando, e tem sido observado a ascensão das infecções por *Candida sp.* Vários estudos descrevem a *Candida albicans* como mais freqüente (AL-JASSER, 2004, SASTRE *et al.*, 2003, SAIMAN *et al.*, 2002). Entretanto, as *Candidas* não *albicans* estão emergindo como agentes prevalentes em candidemias de pacientes que permanecem em unidade de tratamento intensivo.

Dentre os pacientes pediátricos, observa-se maior incidência no período neonatal pela imaturidade do sistema imunológico, mas pode ser mostrado em percentual elevado, até os 12 meses de idade.

Os recém nascidos prematuros e com doenças congênitas estão mais expostos às infecções nosocomiais, pois não possuem uma flora endógena protetora ao nascimento, além da fragilidade da pele por um desenvolvimento menor da camada córnea, e da imaturidade dos mecanismos de defesa (imunidade humoral e celular) (GONGORA-RUBIO *et al.*, 1997; KAWAGOE *et al.*, 2001; RICHTMAN, 2002; SOHN *et al.*, 2001; SNYDMAN, 2003, VELAZCO *et al.*, 2002). No estudo observamos dois casos no período neonatal.

No período compreendido neste estudo (seis anos) foram analisadas 2.622 culturas do sangue da pediatria e neonatologia internadas na FSCMP, com 944 resultados positivos para agentes infecciosos, entretanto *C. albicans* foi isolada em apenas cinco crianças, e apenas duas no período neonatal (Tabela 1). A baixa

freqüência no isolamento de *Candida sp* pode ser explicada por diversos motivos. Primeiro, a não solicitação de culturas específicas para fungos por parte dos médicos, o que diminui sensivelmente a detecção dos mesmos. Segundo a sensibilidade das técnicas de cultura utilizadas na FSCMP até o momento. Vale ressaltar que, as culturas realizadas para neonatologia e pediatria são terceirizadas para um laboratório privado. O diagnóstico laboratorial de *Candida sp* é difícil reforçando a necessidade de padronização e escolha de técnicas sensíveis.

Nas amostras encontradas, apesar do número pequeno, evidenciou-se que todos os pacientes foram submetidos a cirurgias (três abdominais, uma neurológica, e uma ortopédica). Além disso, um RN apresentava como diagnóstico na internação prematuridade. Tais eventos são considerados como fatores que podem influenciar na aquisição de candidemia (COLOMBO; GUIMARÃES, 2003). Em estudo realizado por Antoniadou *et al.* (2003) evidenciou-se uma elevação na freqüência de candidemias não *albicans*, em leucemias agudas e transplantados de medula óssea. Como ponto relevante, vários autores confirmaram que o nascimento de recém-nascidos com baixo peso e prematuridade favorecem a aquisição de infecções nosocomiais (SNYDMAN, 2003; POIKONEN *et al.*, 2003; SOHN *et al.*, 2001; TELLO-ZAVALA *et al.*, 1999; ZAFAR *et al.*, 2001).

No presente estudo foi isolado em hemoculturas apenas *C. albicans*, não sendo isoladas outras espécies do fungo. Entretanto, devido a limitado número de isolamentos, não podemos concluir que outras espécies não estejam envolvidas em casos de infecção nosocomial por *Candida sp* na pediatria da FSCMP. Sastre *et al.* (2003), encontraram 52,5% de *C. albicans* responsáveis por candidíase invasiva neonatal, coincidindo com os achados de Rennert *et al.* (2000) em seus dados

analisados de hemoculturas (53,6%). Esta frequência foi ainda maior no estudo de Poikonen *et al.*(2003), no qual a *C. albicans* foi responsável por 70% dos casos. No entanto, vários estudos tem relatado aumento do número de casos de candidemia por outras espécies de *Candida* (AGARWAL *et al.*, 2004; JARVIS, 1995; RANGEL-FRAUSTO *et al.*, 1999).

A translocação de *Candida sp*, atingindo a corrente sanguínea, através das mucosas é observada, quando há manipulação cirúrgica, presença de lesões da mucosa ou falência da barreira intestinal (MARQUES, 2002). Entre vários fatores de risco para candidemia, está o uso de antibióticos de amplo espectro (GAYTAN *et al.*, 2000; SNYDMAN, 2003). De fato o uso de tais medicamentos associado a defeitos na resposta imune do hospedeiro, reduz a flora bacteriana normal das mucosas, causando desequilíbrio na mesma, o que favoreceria maior colonização e multiplicação de *Candida sp* em mucosas, com possível translocação para a corrente sanguínea. Vários autores relatam a associação do uso prévio de antibióticos e isolamento de *Candida sp*, com especial destaque para o uso de ceftazidima, vancomicina, imipenem (BENJAMIM JR. *et al.*, 2003 (b); TELLO-ZAVALA *et al.*, 1999). Quatro dos casos do nosso estudo utilizaram tais antibióticos (Figura. 10).

Nos cinco casos aqui descritos, o diagnóstico de candidemia foi estabelecido após uma variação de 12 a 76 dias de internação, confirmando dados da literatura de que o adoecimento por *Candida sp* é tardio.

O tempo de permanência hospitalar é outro fator que pode influenciar no aparecimento de candidemia. A aquisição de doença por *Candida sp* é mais rara em pacientes que permanecem internados por período inferior a sete dias, como relatou Gaytan *et al.* (2000) em seu estudo, onde prevaleceu a infecção com

período de internação maior que 15 dias, com média de 25 dias ( $\pm 17,1$ ). Sohn *et al.* (2001) também associaram a uma possibilidade de infecção por *Candida sp* em pacientes que permanecem internados por mais de 15 dias. Em nosso estudo, observamos uma variação de 16 a 140 dias no tempo de permanência hospitalar, com tempo médio de 55 dias.

A colonização de mucosas por *Candida sp* é um importante fator de risco para doença invasiva. Tal colonização em geral ocorre nas primeiras duas semanas de vida, seja pela transmissão vertical a partir da flora vaginal materna, seja de forma horizontal a partir das mãos de profissionais de saúde ou, menos freqüente, por objetos contaminados (SAIMAN *et al.*, 2001).

Concomitante ao isolamento de *Candida sp* no sangue, nós observamos a presença do fungo em outros sítios (urina, LCR, líquido sinovial). Sastre *et al.* (2003) realizaram estudo comparando a presença de candidemia (79 casos) e o isolamento em outras culturas tais como: urina (33) e LCR (4) associando com a possibilidade de formação de abscessos renais e cerebrais, respectivamente. Nos casos relatados neste estudo não houve descrição de sinais ou sintomas, ou ainda de exames de imagem, sugestivos de abscesso renal, embora a infecção urinária por *Candida* tenha sido considerada. A criança da qual se isolou o fungo no LCR, apresentou quadro clínico e laboratorial compatível com meningite. Do mesmo modo, o caso de isolamento de *Candida* do líquido sinovial foi associado a uma artrite séptica, não tendo sido atribuído outra causa.

Provavelmente, justifica-se a persistência de *Candida sp* no sangue como um fator que favorece a instalação desta em outros sítios. Vale ressaltar que mesmo na ausência de isolamento no sangue, a presença de *Candida sp* na urina

sugere a ocorrência de infecção sistêmica pelo fungo em recém-nascidos (MARQUES, 2002).

Dentre as alterações clínicas mais observadas no dia do isolamento de *Candida albicans* no sangue, observamos que a taquipnéia e a febre, além de hipoatividade, hepatomegalia, candidíase oral e icterícia foram os mais freqüentes, destacando-se o aparecimento de um caso com candidíase perineal. Vários autores associam alguns sintomas como prevalentes no momento do diagnóstico da candidemia, o que é o caso da febre e da taquicardia (BENJAMIN JR. *et al.*, 2003 (b); SASTRE *et al.*, 2003). Entretanto, tais sintomas podem ser variáveis de confusão, pois também podem estar presentes em sepse bacteriana.

Os pacientes que participaram deste estudo foram submetidos a vários procedimentos invasivos, tornando-os susceptíveis a aquisição de outras infecções nosocomiais, de origem bacteriana. Em um caso foi isolado, em hemocultura, *Klebsiella oxytoca*, tendo sido a mesma relacionada a sepse. Outras infecções hospitalares também foram observadas nas crianças com candidemia: infecção do trato urinário, infecção de ferida operatória e meningite bacteriana. À exceção desta última, em que foi encontrado na bacterioscopia cocos Gram positivos, não houve identificação de outros agentes bacterianos. Marques (2002) isolou em hemoculturas, concomitante com *Candida sp*, 61,2% bacilos Gram negativos e 38,8% cocos Gram positivos, distribuídos em 14 casos de sepse, quatro infecções do trato urinário e três pneumonias.

Em unidades pediátricas as infecções nosocomiais prevalentes são classificadas, em ordem decrescente, em pneumonia associada a ventilação mecânica, infecção da corrente sanguínea associada a cateter venoso central e infecção do trato urinário pela presença de cateter urinário. Ao analisar as

infecções hospitalares mais freqüentes em unidades neonatais, predominam as sepse e pneumonias, tendo o pior prognóstico em recém-nascidos com baixo peso ao nascer, de menor idade gestacional, e/ou rotura prematura das membranas (AGUILAR *et al.*, 2001; HUDOME & FISHER 2001; NAGATA *et al.*, 2002; NAMBIAR & SINGH, 2002; OSMON *et al.*, 2003; STOVER *et al.*, 2001). Em nosso estudo evidenciamos a ocorrência da sepse, entretanto não foi possível avaliar a idade gestacional, pela falta de informação nos prontuários.

Quanto às alterações laboratoriais observadas predominou a anemia, seguida de leucocitose, bilirrubinas elevadas e potássio baixo além de hiponatremia e plaquetopenia. Outros autores citam a trombocitopenia, leucopenia ou leucocitose como os achados laboratoriais mais freqüentes na candidemia (BENJAMIN JR. *et al.*, 2003 (b); SASTRE *et al.*, 2003).

A taxa de mortalidade neonatal tem declinado ao longo dos anos, sendo corroborado pela implementação de práticas que reduzam as infecções hospitalares como: lavagem das mãos, acurácia no diagnóstico, terapêutica precoce baseada em resultados de culturas. Com isso reduz também os gastos com as infecções hospitalares (HORBAR, 2001; KILBRIDE *et al.*, 2003; NAVARRO & SÁNCHEZ, 1999; STEINER *et al.*, 2001; WRIGHT *et al.*, 2002).

Propomos como medidas a serem aplicadas nas unidades pediátricas e neonatais a lavagem das mãos antes e após os procedimentos e ao tocar nos pacientes, além do uso de luvas estéreis ou de procedimentos, e implantação de protocolos de diagnóstico e tratamento de infecções fúngicas que permitam a condução adequada, principalmente nos pacientes abaixo de 12 meses.

## 7 CONCLUSÕES

Entre janeiro de 1999 e dezembro de 2004 foram diagnosticados apenas cinco casos de candidemia em crianças internadas na FSCMP, representando 0,5% das culturas positivas para agentes infecciosos.

A *C. albicans* foi a única espécie isolada em hemoculturas, assim como a partir de outros sítios (urina, LCR, líquido sinovial).

Os casos de candidemia ocorreram em crianças de 0 dias a 9 meses, todas submetidas a procedimentos cirúrgicos e antibioticoterapia de largo espectro.

Vários fatores de risco para candidemia foram identificados neste estudo, sendo os mais frequentes cirurgias e uso de antibióticos, não sendo possível, entretanto, a associação dos mesmos devido ao pequeno número de casos.

A infecção do trato urinário foi a infecção hospitalar mais frequente associada aos casos de candidemia.

## REFERÊNCIAS

AGARWAL, J *et al.* Trends in Neonatal Septicemia: Emergence of Non-albicans Candida. **Indian Pediatrics**, v. 41. p. 712-715, July 2004.

AGUILAR,G.M.; ARRIAGA, M. C. A; FIGUEROA, C. A. Incidencia de bacteriemia y neumonia nosocomial en una unidad de pediatria. **Salud pública de México**, v. 43, n. 6. p. 515-23, Nov. – Dic. 2001.

AL-JASSER, A .M., ELKHIZZI, N. A. Distribution of *Candida species* among bloodstream isolates. **Saudi Medical Journal**, v. 25, n. 5. p. 566-569, 2004.

ANTONIADOU, A. *et al.* Candidemia in a Tertiary Care Cancer Center: *In Vitro* Susceptibility and its Association with Outcome of Initial Antifungal Therapy. **Medicine**, v.82, n. 5. p. 309-321, Sept. 2003.

ANTUNES, A.G.V. *et al.* Candidemia in a Brazilian Tertiary Care Hospital: Species Distribution and Antifungal Susceptibility Patterns. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 46, n. 5. p. 239-241, Sept.-Oct. 2004.

AYRES, M. *et al.* **Bio Estat 3.0 Aplicações Estatísticas nas Áreas das Ciências Biológicas e Médicas**. Soc. Civil Mamirauá/ MCT-CNPq; Brasília, 2003, 290p.

BALEY, J. E.; ELLIS, F. J. Neonatal Candidiasis: Ophthalmologic Infection. **Seminars in Perinatology**, v. 27, n. 5. p. 401-405, October 2003.

BATISTA, J. M.; BIRMAN, E. G.; CURY, A. E. Susceptibilidade a antifúngicos de cepas de *Candida albicans* isoladas de pacientes com estomatite protética. **Revista de Odontologia da Universidade de São Paulo**, v. 13, n. 4, São Paulo. p. 343-348, Out./ Dez. 1999.

BENJAMIN JR., D. K.; GARGES, H.; STEINBACH, W. J. Candida bloodstream Infection in Neonates. **Seminars in Perinatology**, v. 27, n. 5. p. 375-383. , Oct. 2003 (a).

BENJAMIN JR, D. K. *et al.* Empirical Therapy for Neonatal Candidemia in Very Low Birth Weight Infants. **Pediatrics**, v. 112, n. 3. p. 543-547, Sept. 2003 (b).

BENJAMIN JR., D. K. *et al.* Neonatal Candidemia and End-Organ Damage: A Critical Appraisal of the Literature Using Meta-analytic Techniques. **Pediatrics**, v. 112, n.3. p. 634-640, Sept. 2003 ( c)

BUSTOS, R. B.; COBAJA, D. L.; BANCALARI, A. M. Candidiasis congénita en un recién nacido de muy bajo peso. **Revista Chilena de Pediatría**, v. 74, n. 2. p. 193-196. , 2003.

CASADEVALL, A.; PIROFSKI, L. A. Adjunctive Imune Therapyfor Fungal Infections. **Clinical Infections Diseases**, v. 33. p.1048-1056, Aug. 2001.

CHAPMAN, I. A.; STOLL, B. J. Prevention of nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 14, n. 2. p. 157-164, 2002.

CHOWDHARY, A.; BECKEL, K.; FEGELER, W.; GUGNANI, H. C.; KAPOOR, L.; RANDHAWA, V. S.; MEHTA, G. An outbreak of candidemia due to *Candida tropicalis* in a neonatal intensive care unit. **Mycoses**, v. 46. p. 287-92, 2003.

COLOMBO, A. L. Infecções por *Candida spp* no ambiente hospitalar. Atualização em Infecções Fúngicas Sistêmicas. Disponível em:<<http://www.medcentereduca.com>> Acesso em: 11 de Jul. 2004.

COLOMBO, A. L.; GUIMARÃES, T. Epidemiologia das Infecções Hematogênicas por *Candida spp*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n.5. p. 599-607, Set./ Out. 2003.

FAIRCHILD, K. D.; TOMKORIA, S.; SHARP, E. C.; MENA, F. V. Neonatal *Candida glabrata* sepsis: clinical and laboratory features compared with other *Candida species*. **The Pediatric Infections Disease Journal**, v. 21, n. 1. p.39-43, January 2002.

GARCIA, M. B. R.; ARANGO, G. O. R.; GALÁN, C. R.; JARVIS, W. R. Incidencia, etiologia microbiana y mortalidad asociada de la bacteriemia nosocomial en una unidad de cuidados intensivos neonatales. **Anales Españoles de Pediatría**, v. 56, n. 4. p. 364-366, 2002.

GAYTAN, J. J. N.; LARA, E. R.; TORRE, M. H.; PEREZ, H. E .T. Factores de Riesgo en el Paciente con candidemia. **Medicina Interna do México**, v. 16, n. 2. p. 69-73. , 2000.

GÓNGORA-RUBIO, F.; PIGNATARI, A. C. C.; COSTA, L. M. D.; BORTOLLOTO, V. I.; MACHADO, A. M.; GÓNGORA, D. V. N. de. Significância clínica, epidemiologia e microbiologia das bacteremias por estafilococos coagulase-negativos em Hospital de ensino. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 43, n.1, Jan./ Mar.1997. p.9-14. , Janeiro/ Março 1997.

GODOY, P.; TIRABOSCHI, I. N.; SEVERO, L. C.; BUSTAMANTE, B.; CALVO, B.; ALMEIDA, L. P.; MATTA, D. A.; COLOMBO, A. L. Species Distribution and Antifungal Susceptibility Profile of *Candida spp* Bloodstream Isolates from Latine American Hospitals. **Memorial do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 98, n. 3. p. 401-5, April 2003.

HIDALGO, J. A.; VAZQUEZ, J. A. Candidiasis. Disponível em : <[http // www.emedicine.com](http://www.emedicine.com)>. Acesso em: 19 de jul. 2004.

HORBAR, J. D. *et al.* Collaborative Quality Improvement for Neonatal Intensive Care. **Pediatrics**, v. 107, n.1. p. 14-22, Jan. 2001.

HUDOME, S. M.; FISCHER, M. C. Nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. **Current Opinion in Infections Diseases**, v. 14. p. 303-7, 2001.

JARVIS, W.R. Epidemiology of Nosocomial Fungal Infections, with Emphasis on *Candida species*. **Clinical Infections Diseases**, v. 20. p. 1526-30, 1995.

KARLOWICZ, M. G. *et al.* Should Central Venous Catheters Be Removed as Soon as Candidemia Is Detected in Neonates? **Pediatrics**, v. 106, n. 5, Nov. 2000. Disponível em: <<http://pediatrics.aapublications.org>.> Acesso em 19 de Set. 2004.

KARLOWICZ, M. G. Candidal Renal and Urinary Tract Infection in Neonates. **Seminars in Perinatology**, v. 27, n. 5. p. 393-400, Oct. 2003.

KAWAGOE, J. Y. *et al.* Risk factors for nosocomial infections in critically ill newborns: A 5-year prospective cohort study. **American Journal of Infection Control**, v. 29. p.109-14, April 2001.

KAUFMAN, D.*et al.* Fluconazole Prophylaxis against Fungal Colonization and Infection in Preterm Infants. **The New England Journal of Medicine**,v. 345, n. 23. p. 1660-1666, Dec. 2001.

KILBRIDE, H. W. *et al.* Implementation of Evidence-Based Potentially Better Practices to Decrease Nosocomial Infections. **Pediatrics**, v. 111, n. 4. p.e519-33, April 2003.

KRCMERY, V. *et al.* Fungemia in Neonates: Report of 80 cases From Seven University Hospitals. **Pediatrics**, v. 105, n.4. p. 913-914, Apr. 2000.

LACAZ, C. S. *et al.* Leveduras profundas com especial referência às infecções por Cândida. In: \_\_\_\_\_ **Tratado de Micologia Médica Lacaz**. São Paulo; sarvier, cap. 26, p. 123-154, 2002.

LEIBOVITZ, E. Neonatal Candidosis: clinical picture, management controversies and consensus, and new therapeutic options. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.49, 2002. p.69-73, 2002.

MAKHOUL, I. R. *et al.* Review of 49 Neonates with Acquired Fungal Sepsis: Further Characterization. **Pediatrics**, v. 107, n.1. p. 61-66. , Jan. 2001.

MARQUES, S. R. Candidemias: Aspectos Preditivos da Infecção em Crianças Hospitalizadas. São Paulo, 2002. Originalmente apresentado como Dissertação ao Programa de Pós-Graduação da Coordenação dos Institutos de Pesquisa da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo, Área de Concentração Infectologia em Saúde Pública, para obtenção do título de Mestre em Ciência.

MOREIRA, M. E. L. Controvérsias a respeito da sepse fúngica no pré-termo extremo: profilaxia e esquemas terapêuticos. **Jornal de Pediatria**, v. 81, n. 1. p.S52-S.58, 2005.

MUSSI-PINHATA, M.; REGO, M. A. C. Particularidades imunológicas do pré-termo extremo um desafio para a prevenção da sepse hospitalar. **Jornal de Pediatria**, v.81, n.1. p. S59-S68, 2005.

NAGATA, E.; BRITO, A. S. J.; MATSUO, T. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit: Incidence and risk factors. **American Journal of Infection Control**, v. 30, n. 1. p. 26-31, Feb. 2002.

NAMBIAR, S.; SINGH, N. Change in epidemiology of health care associated infections in a neonatal intensive care unit. **The Pediatric Infections Disease Journal**, v. 21, n. 9. p. 839-842, Sept. 2002.

NAVARRO, S. N.; SÁNCHEZ, G. A. Costos secundários por infecciones nosocomiales em dos unidades pediátricas de cuidados intensivos. **Salud pública de México**, v. 41, Cuernavaca, 1999. Disponível em: <http://www.scielosp.org>. Acesso em: 19 de maio de 2003.

NOYOLA, D. E. *et al.* Ophthalmologic Visceral and Cardiac Involvement in Neonates with Candidemia. **Clinical Infections Diseases**, v. 32. p. 1018-1023, Apr. 2001.

NOYOLA, D. E. *et al.* Association of Candidemia and Retinopathy of Prematurity in Very Low BirthWeight Infants. **Ophthalmology**, v. 109, n. 1. p. 80-84, Jan. 2002.

NUCCI, M.; COLOMBO, A. L.; QUEIROZ-TELLES, F. Infecções por *Candida sp* no ambiente hospitalar. **Programa de Educação Continuada**. Janssen-Cilag. Jun. 1999. 13p.

OSMON, S. *et al.* The Influence of Infection on Hospital Mortality for Patients Requiring > 48 h of Intensive Care. **CHEST The Cardiopulmonary and Critical Care Journal**, v. 124, n. 3. p. 1021-1029, Sept. 2003.

OSTROSKY-ZEICHNER, L. New approaches to the risk of *Candida* in the intensive care unit. **Current Opinion in Infections Diseases**, v. 16, n. 6. p. 533-537, Dec. 2003.

PAPPAS, P. G. Diretrizes para o tratamento da Candidíase. **Clinical Infections Diseases**, v. 38. p. 161-189, Jan. 2004.

POIKONEN, E. *et al.* Candidemia in Finland, 1995/1999. Disponível em: <<http://www.cdc.gov>.> Acesso em: 19 de set. 2004.

RANGEL-FRAUSTO, M. S. *et al.* Variations in Rates of Bloodstream Infections due to *Candida* species in seven Surgical Intensive Care Units and Six Neonatal Intensive Care Units. **Clinical Infection Diseases**, v. 29. p.253-258, 1999.

RENNERT, G. *et al.* Epidemiology of Candidemia- A Nationwide Survey in Israel. **Clinical and Epidemiological Studies Infection**, v. 28. p.26-29. 2000.

RICHTMANN, R. **Diagnóstico e Prevenção de Infecção Hospitalar em Neonatologia**. APECIH, 1ª ed, 182p. 2002.

SAIMAN, L. Hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit. Introduction. **Seminars in Perinatology**, v. 26, n. 5. p.313-314, Oct. 2002.

SAIMAN, L. *et al.* Risk factors for *Candida species* colonization of neonatal intensive care unit patients. **The Pediatric Infections Disease Journal**, v. 20, n.12. p. 1119-1124, Dec. 2001.

SASTRE, J. B. L. *et al.* Neonatal Invasive Candidiasis: A Prospective Multicenter Study of 118 Cases. **American Journal of Perinatology**, v. 20, n. 3. p. 153-63, 2003.

SIDRIM, J. J. C.; ROCHA, M. F. G. Candidíase. In: \_\_\_\_\_ **Micologia Médica à Luz de Autores Contemporâneos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. cap. 25, p. 265-274, 2004.

SILVA, C. L. P. da; SANTOS, R. M. R.; COLOMBO, A. L. Cluster of *Candida parapsilosis* Primary Bloodstream Infection in a Neonatal Intensive Care Unit. **The Brazilian Journal of Infections Diseases**, v. 5, n. 1. p. 32-36, Feb. 2001.

SMILACK, J. D. Clinical Mycology. **The Journal of the American Medical Association**, v. 290, n.7. p. 961-962, August 2003.

SNYDMAN, D. R. Shifting Patterns in the Epidemiology of Nosocomial *Candida* Infections. **CHEST-The Cardiopulmonary and Critical Care Journal**, v. 123, n. 5. p.500s-503s, May 2003.

SOHN, A. H. *et al.* Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: Result from the first national point-prevalence survey. **The Journal of Pediatrics**, v. 139, n.6. p. 821-827, December 2001.

STEINER, C. K. *et al.* Predictors of Acquiring a Nosocomial Bloodstream Infection on Extracorporeal Membrane Oxygenation. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 36, n. 3. p.487-492, Mar. 2001.

STOVER, B. H. *et al.* Nosocomial infection rates in U. S. children's hospital's neonatal and pediatric intensive care units. **American Journal of Infection Control**, v. 29, n. 3, 2001. p.152-157, 2001.

TELLO-ZAVALA, M. C. *et al.* Eficacia de la restricción de antimicrobianos de amplo espectro en la incidencia de candidemia en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. **Boletim Medico do Hospital Infantil do México**, v. 56, n. 1. p. 4-9, Ene. 1999.

VELAZCO, E. *et al.* Epidemiologia de infecciones nosocomiales por *Staphylococcus aureus* en una Unidad de alto riesgo neonatal. **Enfermedades Infecciosas Microbiologicas Clinicas**, v. 20, n. 7. p.321-325, 2002.

WRIGHT, J. *et al.* Expanding the infection control liaison position for the neonatal intensive care unit. **American Journal of Infection Control**, v. 30, n. 3. p. 174-78, May 2002.

ZAFAR, N. *et al.* Improving Survival of Vulnerable Infants Increases Neonatal Intensive Care Unit Nosocomial Infection Rate. **Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine**, v. 155. p. 1098-1104, Oct. 2001.

## APÊNDICES

### APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO

PROJETO: Identificação das Espécies de *Candida sp* em Hemoculturas de Recém Nascidos Internados em Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal

#### Esclarecimentos da Pesquisa

A pesquisa será realizada com recém - nascidos que não estejam evoluindo bem, durante sua internação. Visando as coletas ajudarem no diagnóstico desta doença grave nos recém-nascidos. Identificando que tipo de microorganismo (fungo) pode estar causando problemas ao recém nato. Serão colhidas amostras de sangue para realização de hemoculturas, com a finalidade de identificar as espécies de um fungo, chamado de *Candida*, que possa estar causando doença em recém - nascidos prematuros que estejam internados. O risco existente aos RNPT seria apenas o da dificuldade na coleta de sangue, ou seja em encontrar uma veia para coleta do exame, enquanto que os benefícios seriam: a identificação da espécie do fungo (*Candida*), que eventualmente responsável por doença grave em muitas crianças, o que facilitará o tratamento precoce das

mesmas evitando assim possível evolução para o óbito.O pesquisado é livre para participar e/ou para retirar-se da pesquisa a qualquer momento, sem haver qualquer forma de represália.Ficando claro que o que for encontrado na pesquisa será mantido o absoluto sigilo, e para uso exclusivo nesta pesquisa.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador Responsável

NOME: Andréa Luzia Vaz Paes

ENDEREÇO: Rua Ferreira Cantão número 224

REGISTRO NO CRM-PA 5.061

### CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro que li as informações acima sobre a pesquisa, que me sinto perfeitamente esclarecido sobre o conteúdo da mesma, assim como seus riscos e benefícios. Declaro ainda que por minha livre vontade, aceito participar da pesquisa cooperando com a coleta de material para exame.

Belém,     /     /

\_\_\_\_\_  
Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável

### APÊNDICE 2 - PROTOCOLO

NOME: \_\_\_\_\_ RN \_\_\_\_\_ DE \_\_\_\_\_

REGISTRO: \_\_\_\_\_

HOSPITAL: \_\_\_\_\_

DATA DE

NASCIMENTO: \_\_\_\_\_

IDADE GESTACIONAL

AO NASCIMENTO: \_\_\_\_\_

SEXO : M ( ) F ( )

PESO AO NASCER : <1000 ( ) 1000 A 1500 ( ) > 1500 ( )

TEMPO DE

VIDA: \_\_\_\_\_

CONDIÇÕES MÓRBIDAS AO NASCIMENTO

PT ( ) DR ( ) SAM ( ) DÇA.CONG.( ) CIRURGIAS ( )

NOMEDA

CIRURGIA

:

Nº \_\_\_\_\_

USO DE CATETERES

CVC ( )SIM( )NÃO( )0/7d( )8/15d( )16/30d( )>30d

SNG ( )SIM( )NÃO( )0/7d( )8/15d( )16/30d( )>30d

DRENOS TORÁCICO( )SIM( )NÃO( )0/7d( )8/15d( )16/30d( )>30d

DRENOS ABDOMINAL( )SIM( )NÃO( )0/7d( )8/15d( )16/30d( )>30d

SONDA VESICAL( )SIM( )NÃO( )0/7d( )8/15d( )16/30d( )>30d

VENTILAÇÃO MECÂNICA( )SIM( )NÃO( )0/7d( )8/15d( )16/30d( )>30d

NPP( )SIM( )NÃO( )0/7d( )8/15d( )16/30d( )>30d

NUTRIÇÃO ENTERAL( )SIM( )NÃO( )0/7d( )8/15d( )16/30d( )>30d

OUTROS

( )SIM( )NÃO( )0/7d( )8/15d( )16/30d( )>30d

ALTERAÇÕES CLÍNICAS

FEBRE ( ) S ( ) N

HIPOTERMIA ( ) S ( ) N

DISTENSÃO ABDOMINAL ( ) S ( ) N

ICTERÍCIA ( ) S ( ) N

HEPATOMEGALIA (>2 CM) ( ) S ( ) N

ESPLENOMEGALIA (PALPÁVEL)( ) S ( ) N

HIPOATIVIDADE ( ) S ( ) N

TAQUIPNÉIA ( ) S ( ) N

CANDIDÍASE ORAL ( ) S ( ) N

CANDIDÍASE PERINEAL ( ) S ( ) N

ALTERAÇÃO RADIOLÓGICA ( ) S ( ) N

ALTERAÇÕES LABORATORIAIS

ANEMIA ( ) S ( ) N

LEUCOCITOSE ( ) S ( ) N

LEUCOPENIA ( ) S ( ) N

PLAQUETOPENIA ( ) S ( ) N

URÉIA ↑ ( ) S ( ) N

CREATININA ↑ ( ) S ( ) N

TRANSAMINASE ↑ ( ) S ( ) N

BILIRRUBINA ↑ ( ) S ( ) N

SÓDIO ↓ ( ) S ( ) N

POTÁSSIO ↓ ( ) S ( ) N

HEMOCULTURA PARA CANDIDA ( ) S ( ) N

CANDIDA ISOLADA EM OUTROS SÍTIOS ( ) S ( ) N

URINA ( ) CATETR VENOSO ( )  
CATETER DE DIÁLISE ( ) DRENO T ( )  
DRENO A ( ) SECREÇÕES ( )

OUTRAS INFECÇÕES HOSPITALARES ( ) S ( ) N

---

OUTRAS HEMOCULTURAS ( ) S ( ) N

---

PERÍODO DE INTERNAÇÃO

Nº DE ANTIBIÓTICOS ( ) 0 a 2 ( ) 3 a 5 ( ) >5

DIAS DE ANTIBIOTICOTERAPIA

( ) 0 A 7d ( ) 8 a 14 d ( ) 15 a 21 d ( ) 22 a 28d ( ) > 29 d

ANTIFÚNGICO

( ) 0 A 7d ( ) 8 a 14 d ( ) 15 a 21 d ( ) 22 a 28d ( ) > 29 d

ANTIÁCIDO / BLOQUEADOR DE H<sub>2</sub>

( ) < 7d ( ) 8 a 15d ( ) > 16 d ( )

USO DE CORTICÓIDES ( ) S ( ) N

TRANSFUSÃO DE SANGUE E DERIVADOS ( ) S ( ) N

---

TEMPO DE UTI ( ) < 7d ( ) 8 a 15d ( ) > 16 d ( )

---

EVOLUÇÃO ALTA ( ) ÓBITO ( )

RELACIONADO COM CANDIDEMIA

( ) S ( ) N

---

## ANEXOS

### ANEXO1 - APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

### PARECER DE ÉTICA DE PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. **Protocolo:** N.º 079/2004-CEP/NMT
2. **Projeto de Pesquisa:** IDENTIFICAÇÃO DAS ESPÉCIES DE CANDIDA SP EM HEMOCULTURAS DE RECÉM NASCIDOS PREMATUROS INTERNADOS EM UNIDADE DE TRATAMENTO INTENSIVO NEONATAL.
3. **Pesquisador Responsável:** Andréa Luzia Vaz Paes
4. **Instituição / Unidade:** FSCMPA.
5. **Data de Entrada:** 10/08/2004
5. **Data do Parecer:** 26/08/2004

#### PARECER

O Comitê de Ética em Pesquisa do NMT/UFPA apreciou o protocolo em tela e verificou que foram atendidas todas as exigências da Resolução 196/96-CNS/MS. Portanto manifesta-se pela sua aprovação.

Parecer: **APROVADO**

Belém, 23 de setembro de 2004

Profª Mª da Conceição Nascimento Pinheiro  
Coordenadora do CEP-NMT/UFPA.

