MÔNICA SANTOS BRAGA

IMPACTO DA CANDIDEMIA NA EVOLUÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS DE UM HOSPITAL TERCIÁRIO DE ENSINO

MÔNICA SANTOS BRAGA

IMPACTO DA CANDIDEMIA NA EVOLUÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS DE UM HOSPITAL TERCIÁRIO DE ENSINO

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

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Alexandrino Servolo de Medeiros.

São Paulo
2006

B Braga, Mônica Santos

Impacto da candidemia na evolução clínica de pacientes pediátricos em hospital terciário de ensino / Mônica Santos Braga.-- São Paulo, 2006.
xii, 64 f.

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

Título em inglês: Impact of candidemia in patients clinic evolution in a tertiary teaching hospital.

1. Fungemia. 2. Pediatria. 3. Infecção. 4. Mortalidade

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Chefe do Departamento:

Prof.ª Dr.ª Emilia Inoue Sato

Coordenador do Curso de Pós-Graduação:

Prof. Dr. Arnaldo Lopes Colombo

.

À Elaine, minha mãe, que com muito sacrifício e luta conseguiu dar a mim e ao meu irmão Sérgio uma educação digna.

Ao Luiz Carlos, meu companheiro de todas as horas, pelo carinho, apoio e compreensão.

Ao Pedro Henrique e a Giulia, meus filhos, muitas vezes sacrificados para que eu pudesse concluir este trabalho.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Eduardo Alexandrino Servolo de Medeiros, pela credibilidade e ensinamentos.

Ao Prof. Dr. Antonio Carlos Campos Pignatari, pela confiança e incentivo.

Ao Guilherme, pelo apoio e pela contribuição na elaboração deste estudo.

Aos Prof. Dr. Arnaldo Colombo, Daniel e Thaís pela contribuição no acesso aos dados.

Aos meus colegas de pós-graduação, Ruth, Alessandra, Élcio, Silvia, Solange, Claudia e Fátima, companheiros nas dificuldades e nas vitórias.

As enfermeiras Ana Paula, Fernanda, Myria e Daniela e aos funcionários da Comissão de Epidemiologia Hospitalar pela acolhida e alegria no convívio.

A biomédica Neide Ferreira Yonashiro, pelas informações fundamentais para a realização deste trabalho.

A Lídia, minha amiga, pela grande contribuição na elaboração do banco de dados.

As minhas amigas Vania e Ana Cristina pelo apoio nas horas difíceis.

Aos colaboradores do SAME, que sempre me atenderam prontamente.

Aos funcionários da secretaria de pós-graduação André e Miriam, pelo valioso auxílio.

A todos aqueles que, mesmo não mencionados aqui, de alguma forma contribuíram para que o sonho se tornasse realidade.

Meu carinho.

"Uma jornada de mil milhas começa sempre
com um simples passo"

Lao Tsé

Sumário

Dedicatória..... iv

Agradecimentos. v

Lista de tabelas..... x

Resumo..... xii

1 INTRODUÇÃO..... 01

1.1 Epidemiologia das infecções na corrente sanguínea por *Candida* spp..... 01

1.2 Reservatório e modo de transmissão..... 03

1.3 População e fatores de risco..... 04

1.4 Etiologia das infecções hematogênicas por *Candida* spp. 07

1.5 Complicações de candidemia..... 10

2 OBJETIVOS..... 13

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS..... 14

3.1 Características do estudo..... 14

3.2 Critérios de inclusão..... 14

3.3 Critérios de exclusão 15

3.4 Caracterização do hospital..... 15

3.5 Informações clínicas e epidemiológicas..... 16

3.5.1 Características demográficas..... 16

3.5.2 Procedimentos médicos invasivos, terapêuticos e outros fatores..... 16

3.5.3 Doenças de base e morbidade..... 17

3.5.4 Tratamento e evolução 17

3.6 Definições..... 17

3.7 Caracterização microbiológica das amostras de *Candida* spp. recuperadas em hemoculturas..... 18

3.8 Análise estatística..... 19

4 RESULTADOS 20

4.1 Características demográficas 20

4.1.1 Incidência..... 20

4.1.2 Idade e sexo..... 20

4.1.3 Espécies de *Candida* spp..... 20

4.1.4 Unidades de internação..... 21

4.1.5 Tempo de ocorrência da candidemia e tempo de permanência no hospital..... 25

4.1.6 tratamento e evolução dos casos de candidemia..... 23

4.2 Análise 1: Comparação entre os pacientes com candidemia que morreram e os que tiveram alta hospitalar..... 24

4.2.1 Idade e sexo..... 24

4.2.2 Doenças de base e morbidade..... 25

4.2.3 Procedimentos médicos invasivos ou terapêuticos..... 26

4.2.4 Espécies de *Candida* spp**.**..... 28

4.2.5 Outros fatores avaliados..... 29

4.2.6 Avaliação dos fatores significativos para mortalidade do estudo 1- regressão logística..... 31

4.3 Análise 2: Comparação dos casos de candidemia de acordo com a evolução em sete dias, após a coleta da hemocultura – óbitos e sobreviventes..... 32

4.3.1 Idade e sexo..... 31

4.3.2 Doenças de base e morbidade..... 34

4.3.3 Procedimentos médicos invasivos ou terapêuticos..... 34

4.3.4 Espécies de *Candida* spp**.**..... 37

4.3.5 Outros fatores avaliados..... 38

4.3.6 Avaliação dos fatores significativos para mortalidade do estudo 2 – regressão logística..... 40

5 DISCUSSÃO..... 41

6 CONCLUSÃO..... 51

7 ANEXOS..... 52

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 56

Abstract..... 67

Bibliografia consultada..... 69

Lista de Tabelas

Tabela 1: Distribuição das espécies de *Candida* spp. isoladas das hemoculturas de crianças no Hospital São Paulo entre novembro de 1994 e outubro de 2002..... 21

Tabela 2: Distribuição dos episódios de candidemia entre crianças de 0 e 17 anos por unidades de internação do Hospital São Paulo entre novembro de 1994 e outubro de 2002..... 22

Tabela 3: Tempo de inicio do tratamento da candidemia entre todos os pacientes tratados..... 23

Tabela 4: Comparação do sexo e da idade dos pacientes conforme a evolução do paciente durante todo o período de internação..... 25

Tabela 5: Avaliação das doenças de base dos pacientes conforme a evolução do paciente durante todo o período de internação..... 26

Tabela 6: Avaliação dos procedimentos médicos ou terapêuticos presentes conforme a evolução do paciente durante todo o período de internação..... 27

Tabela 7: Número de antibióticos utilizados conforme a evolução do paciente durante todo o período de internação..... 28

Tabela 8: Distribuição das espécies de *Candida* spp. de acordo com a evolução do paciente durante todo o período de internação..... 29

Tabela 9: Comparação de algumas variáveis do estudo conforme a evolução do paciente durante todo o período de internação..... 30

Tabela 10: Tempo de inicio da candidemia comparado com a evolução do paciente durante todo o período de internação..... 31

Tabela 11: Variáveis que entraram no modelo de regressão logística na análise 1..... 32

Tabela 12: Evolução dos casos no período de até sete dias após realização da hemocultura..... 35

Tabela 13: Comparação do sexo e da idade conforme a evolução do paciente até sete dias após a candidemia..... 33

Tabela 14: Avaliação das doenças de base conforme a evolução do paciente até sete dias após a candidemia..... 34

Tabela 15: Avaliação dos procedimentos médicos ou terapêuticos presentes conforme a evolução do paciente até sete dias após a candidemia..... 35

Tabela 16: Avaliação da manutenção do cateter venosos central até sete dias após a candidemia..... 36

Tabela 17: Avaliação do número de antibióticos utilizados por paciente conforme a evolução até sete dias após a candidemia..... 36

Tabela 18: Distribuição das 92 amostras de *Candida* spp. de acordo com a evolução do paciente até sete dias após a candidemia..... 37

Tabela 19: Avaliação de diferentes variáveis conforme a evolução do paciente até sete dias após a candidemia..... 38

Tabela 20: Comparação da evolução do paciente até sete dias após a candidemia conforme o tratamento: ausente, presente e tempo de início da introdução..... 39

Tabela 21: Tempo de tratamento de acordo com a evolução do paciente até sete dias após a candidemia..... 40

RESUMO

Objetivos: Identificar a incidência de candidemia hospitalar entre a população pediátrica e avaliar os fatores associados à mortalidade.

Métodos: Estudo tipo coorte retrospectivo para avaliar crianças de 0 a 17 anos com candidemia atendidas nas unidades pediátricas no Hospital São Paulo (HSP) – Universidade Federal de São Paulo - entre novembro de 1994 e outubro de 2002. A seleção dos pacientes foi feita através dos registros de todos os casos de candidemia ocorridos no período do estudo. O estudo foi dividido em duas análises: Análise 1 – comparar as variáveis associadas à mortalidade entre os pacientes que tiveram alta hospitalar e os que morreram; Análise 2 – Comparar as variáveis relacionadas à mortalidade entre os pacientes que morreram em até sete dias após o episódio de candidemia e os que sobreviveram. Todas as hemoculturas foram coletadas com técnica asséptica e encaminhadas ao laboratório central do HSP para identificação do agente e da espécie, posteriormente as amostras foram encaminhadas ao Laboratório Especial de Micologia (LEMI) para confirmação da espécie. As informações clínicas e epidemiológicas foram obtidas pela revisão de prontuários e preenchimento de ficha clínica padrão.

Resultados: Avaliamos 92 pacientes com candidemia. A taxa de incidência foi de 2,8 casos por 1.000 admissões ou de 0,36 casos por 1.000 pacientes-dia. Quanto à idade, 13 pacientes (14%) eram recém-nascidos, 46 (50%) tinham entre um mês e dois anos e 33 (36%) entre dois e 17 anos. A *Candida albicans* foi responsável por 50% (n= 46) das espécies isoladas e outros 50% foi de espécies não-*albicans,* sendo: *C. parapsilosis* (26,1%), *C. tropicalis* (16,3%), *C. guilliermondii* (3,3%), *C. glabrata* (2,2%) e *C. krusei* (2,2%). Trinta e seis pacientes (39%) estavam internados em enfermaria de clínica médica, 14 (15,2%) em unidades de terapia intensiva, 14 (15,2%) em unidade hemato-oncológica e 28 (30,6%) em diferentes unidades hospitalares. A Anfotericina B foi utilizada em todos os 70 pacientes que receberam tratamento. O tempo de permanência dos pacientes no hospital foi em média de 70 dias (mín= 2; máx. = 184; mediana=43). A taxa de mortalidade geral foi de 46,7% e a mortalidade no período de até sete dias após o episódio de candidemia foi de 18,4%. Na Análise 1 os fatores significativos associados à mortalidade foram a manutenção do cateter venoso

central (OR= 11,46; IC $_{95\%}$ = 3,18- 41,26) e o uso de antagonista de H2 (OR =2,64- $IC_{95\%}$ = 1,00-7,01). Na análise 2 o tratamento da candidemia apareceu como fator protetor (OR= 0,28 - $IC_{95\%}$= 0,09 -0,89).

Conclusões: A mortalidade por candidemia entre as crianças foi elevada, mostrando que as medidas preventivas, como a retirada do cateter venoso central na vigência da candidemia, devem ser adotas. A realização do tratamento da candidemia precocemente é fundamental para aumentar as chances de sobrevivência das crianças.

1. INTRODUÇÃO

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

A ocorrência de candidemia aumentou de forma significativa nas últimas duas décadas em diferentes partes do mundo. Entre as razões para este aumento estão o desenvolvimento em terapia imunossupressora, uso de procedimentos diagnósticos invasivos, novas técnicas cirúrgicas e biomateriais protéticos, uso de sondas e cateteres para melhorar a expectativa de vida de pacientes imunocomprometidos e a utilização frequente de antibióticos de amplo espectro (Wingard, 1995).

Dados referentes ao National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) nos Estados Unidos (EUA) entre janeiro de 1980 e abril de 1990, envolvendo 115 hospitais terciários, mostrou que o gênero *Candida* respondeu por 78.3%, dos 30.477 episódios de infecções fúngicas descritos, havendo um aumento na incidência de 2 para 3,8 infecções /1000 internações durante o período de estudo (Beck-Sagué et al, 1993). Os estudos do Centers for Disease Control and Prevention (CDC – Atlanta, EUA), demonstraram um aumento de três a dez vezes na incidência de candidemias entre 1978 e 1984. Durante a década de 1980, a infecção por *Candida* spp. apresentava-se como a sétima causa mais freqüente de infecções nosocomiais (Pfaller, 1996). Na década de 1990, as espécies de *Candida* spp. passaram a representar a quarta causa mais comum de infecção hospitalar da corrente sanguínea nos EUA (CDC, 2000; Edmond et al,1999).

Dados do sistema NNIS (1980-1989) foram revisados por Barnejee et al (1991) e demonstraram um aumento nas taxas de candidemia de 219% a 487% entre hospitais de ensino e de 75% a 370% entre hospitais que não eram de ensino. Recentemente, dados do programa SCOPE (Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance) envolvendo 49 hospitais terciários de várias regiões dos EUA, mostraram que no período de março de 1995 a setembro de 2002, foram documentados 24.179 episódios de infecção da corrente sanguínea, sendo o gênero *Candida* responsável por

9% das infecções e o quarto agente mais comum isolado em hemoculturas, depois do *Staphylococcus* coagulase-negativo (31%), *Staphylococcus aureus* (20%), e *Enteroccus* spp (9%). A incidência de candidemia encontrada neste estudo foi de 4,6 casos / 10.000 internações (Wisplinghoff et al, 2004).

Kao et al (1999) conduziram estudo de vigilância entre a população de dois grandes centros nos EUA e encontraram uma média anual de incidência de candidemia de 8 casos/100.000 habitantes, entre crianças de até um ano a incidência encontrada foi de 75/100.000 e especificamente entre os neonatos 46,6 casos/100.000 neonatos. Mais recentemente Hajjeh et al (2004) referiram incidência de 10 casos/100.000 habitantes.

No Canadá, Karlowsky et al (1997) realizaram estudo retrospectivo de infecções da corrente sanguínea em um hospital terciário com 975 leitos em um período de 20 anos (1976 – 1996). Foram avaliadas 816 fungemias, das quais 771 foram causadas pelo gênero *Candida*, a qual representava a 13º causa de infecção da corrente sanguínea entre 1976 a 1980 e a 4º entre 1991 a 1996. Em um outro estudo realizado entre março de 1992 a fevereiro de 1994 envolvendo 14 centros médicos de várias regiões do Canadá, foi possível definir a taxa de incidência em três regiões: Hamilton e Burlington com 5,14 casos, Manitoba com 3,53 e região metropolitana de Otawa 1,18 por 100.000 habitantes (Yamamura et al, 1999).

Na Europa, estudo retrospectivo realizado em um hospital Universitário da Espanha por um período de três anos, identificou 145 casos de candidemia (46 pacientes pediátricos e 99 adultos), sendo que a média anual de ocorrências foi de 7,6 casos por 10.000 admissões (Viudes et al, 2002). Na Inglaterra, estudo retrospectivo de um período de sete anos em hospital de ensino, documentou um aumento de 0,2 casos por 1.000 admissões em 1995 para 0,5 casos por 1.000 admissões em 2000 (Schelenz e Gransden, 2003). Na Holanda durante o período de 1987 a 1995 a casuística de candidemia aumentou aproximadamente 100%, conforme estudo conduzido por Voss et al (1996) que avaliou 395.000 hemoculturas provenientes de 5 hospitais locais.

Entre a população pediátrica, estudo realizado entre 1981 e 1995, em uma unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN), documentou 111 episódios de candidemia em 104 pacientes. Neste período houve um aumento na prevalência desta infecção de 2,5 casos /1000 admissões (1981 a 1985) para 28,5 casos /1000 admissões (1991 a 1995) (Kossof et al, 1998).

1.2 Reservatório e modo de transmissão

A maioria das infecções da corrente sanguínea por *Candida* spp., conforme mostram os diversos estudos controlados já publicados, é de origem endógena e tem como principal fator de risco a colonização de superfícies mucosas (Pfaller, 1995). O trato gastrintestinal (TGI) é a fonte de transmissão mais importante a ser considerada, uma vez que a colonização por *Candida* spp. neste local está presente em aproximadamente 70% da população normal, constituindo um fator de risco independente para ocorrências de candidemias devido ao fenômeno de translocação do patógeno que ocorre através do mesmo. A aplicação de métodos de genotipagem tem demonstrado que a cepa de *Candida* spp. encontrada colonizando um paciente é quase sempre a mesma cepa isolada no sangue nos casos de fungemia (Pfaller, 1994; Lunel et al, 1999; Betremiex et al, 1994).

O uso de antimicrobianos de amplo espectro foi descrito por Samonis et al (1993) como responsável pelo acréscimo na freqüência e magnitude da colonização do TGI por espécies de *Candida* spp. e, conseqüentemente aumento no risco de infecção fúngica. Além do uso de antibióticos, outros fatores aumentam o risco de translocação de *Candida* spp. do TGI para a corrente sanguínea. Estudos clínicos e em modelos animais documentam a quebra de barreira anatômica secundária a cirurgia, tumores, mucosite e quimioterapia (Cole et al, 1996; Alexander et al, 1990).

Embora o reservatório primário para infecção fúngica seja endógeno, as evidências de aquisição exógena de *Candida* spp. estão bem documentadas e continuam crescentes. Existem numerosos relatos de transmissão de *Candida* spp. através da infusão de soluções contaminadas, dispositivos biomédicos, contato com superfícies ambientais contaminadas ou mesmo através das mãos dos profissionais de saúde (Pfaller, 2000; Strausbaugh et al, 1994) A transmissibilidade de *Candida* spp. pelas mãos e a alta prevalência de contaminação das mãos de profissionais de saúde em unidades de terapia intensiva (UTIs) as identificam como um potencial reservatório na transmissão destes agentes à pacientes de alto risco (Pfaller, 1995). No Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo foi identificado um surto de candidemia por C. *parapsilosis* no período de janeiro a março de 1994, acometendo seis pacientes das unidades de hematologia, oncologia e transplante de medula óssea. Todos os casos estavam associados ao uso de cateteres de longa duração. A análise molecular dos isolados comprovou que a cepa responsável pelos casos de infecção era a mesma e também estava presente nas mãos de três profissionais de saúde (Levin et al, 1998).

Surto por *C. albicans* em UTIN foi descrito por Betremiex et al (1994) havendo sete pacientes com sepsis por este agente. Foram realizadas culturas do ambiente e das mãos de 54 profissionais de saúde envolvidos nos cuidados dos neonatos. Todas as amostras isoladas das crianças infectadas, e uma amostra isolada das mãos de um dos membros da equipe pertenciam à mesma cepa, o que possibilitou o esclarecimento da fonte de transmissão deste surto.

1.3 População e fatores de risco

De acordo com os estudos publicados, a maior casuística de candidemia tem sido documentada em indivíduos portadores de câncer, submetidos a transplantes de órgãos ou procedimentos cirúrgicos de grande porte, crianças prematuras e pacientes críticos admitidos em UTI com falência de diferentes órgãos (Pfaller e Wenzel, 1992; Colombo e Guimarães, 2003).

Nos EUA, estudo retrospectivo conduzido por Fraser et al (1992), entre setembro de 1988 e setembro de 1989, em hospital terciário em Missouri, St Louis, identificou 106 episódios de candidemia. Analisando as doenças de base dos pacientes observaram que 56 deles (53%) apresentaram bacteremia previamente ao episódio de candidemia. Da mesma forma 45 (42%) pacientes haviam sido submetidos à cirurgia, 66 (62%) estavam internados na unidade de terapia intensiva (UTI), 42 (40%) eram portadores de câncer ativo, e 48 (45%) estavam recebendo terapia imunossupressora.

No Canadá, estudo realizado entre 1996 e 1998 em 51 hospitais terciários, documentou 415 episódios de candidemia. Entre a população de risco encontrada: 96 (28%) pacientes eram portadores de câncer, 24 (7%) eram diabéticos, 20 (6%) tinham sido submetidos a transplante de órgãos, 20 (6%) apresentavam insuficiência renal, 10 (3%) sofreram queimaduras, seis (2%) sofreram trauma, seis (2%) eram portadores do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) e cinco (2%) eram recém-nascidos prematuros (St-German et al, 2001).

No Brasil, Colombo et al (1999) realizaram o primeiro estudo multicêntrico com o objetivo de avaliar a epidemiologia de candidemias. Este estudo foi realizado em seis hospitais terciários do Rio de Janeiro e São Paulo no período entre janeiro de 1995 e outubro de 1996. Dos 145 episódios de candidemia referidos, 49 (34%) ocorreram entre pacientes portadores de câncer, 17 (12%) eram recém-nascidos prematuros, 15 (10%) possuíam diabetes mellitus, 10 (7%) possuíam doença gastrintestinal, 9 (6%) apresentavam doença neurológica, sete (5%) eram portadores de HIV, seis (4%) estavam desnutridos, cinco (3%) possuíam insuficiência renal crônica e três (2%) possuíam cirrose hepática.

Entre a população pediátrica, os neonatos representam a população de maior risco, especificamente os pré-termos de baixo peso ao nascimento. Estudo realizado em crianças nos EUA, entre janeiro de 1988 e outubro de 1992, documentou 70 episódios de candidemia entre 65 pacientes, onde 16 (25%) pacientes prematuros. Dentre as doenças de base documentadas estavam doença maligna em 10 (15%) pacientes, cardiopatia em nove pacientes (14%), síndrome do intestino curto em nove

pacientes (14%), HIV em dois pacientes e ausência de doença de base em oito pacientes (12%) (Stamos e Rowley, 1995).

Estudos tipo caso-controle para avaliar os fatores de risco para aquisição de candidemia, foram conduzidos a partir dos anos 80. Em estudo conduzido por Bross et al (1989) foram relacionados os seguintes fatores de risco identificados através de análise multivariada: idade, azotemia, cateter venoso central (CVC), quimioterapia, colonização, quebra da barreira cutânea mucosa, reação enxerto versus hospedeiro, hemodiálise, hiperglicemia, uso de antibiótico de amplo espectro, neutropenia, nutrição parenteral (NPT), esteróides e cirurgia.

Entre estes estudos, um dos mais importantes foi conduzido por Wey et al (1989), e realizado em hospital terciário nos EUA, na Universidade de Iowa, entre julho de 1983 e dezembro de 1986. Na análise univariada o maior fator de risco encontrado, entre os 28 estudados, foi o número de antibióticos administrados: com maior exposição entre aqueles pacientes que receberam três a cinco antibióticos quando comparados com aqueles que não receberam antibiótico ou receberam um ou dois antibióticos com odds ratio (OR) de 12,50. Através da análise multivariada, também foram documentados outros fatores de risco para aquisição de candidemias: isolamento de *Candida* em outros sítios (OR 10,37), hemodiálise (OR 18,13) e uso de cateter de Hickman (OR 7,23).

Fraser et al (1992) identificaram as seguintes condições associadas a candidemia: nutrição parenteral prolongada (61%), cirurgia (42%), neutropenia (29%), ventilação mecânica (55%) e CVC (85%). Também observaram que 62% dos pacientes estavam internados em unidades de terapia intensiva, 94% recebendo antibioticoterapia, e destes, 62% dos pacientes receberam mais de quatro classes de antimicrobianos. Dados do NNIS referentes ao período de 1980 a 1990 demonstram que o risco para adquirir candidemia estava aumentado nos pacientes em uso de NPT, em pacientes internados em UTIs e principalmente entre os pacientes com CVC que apresentavam um risco três vezes maior para desenvolver fungemia (Beck-Sagué et al, 1993).

No Brasil, poucos dados são disponíveis sobre a epidemiologia de candidemia hospitalar. Em um estudo de candidemias em pacientes com neoplasias em hospitais terciários do Rio de Janeiro, os seguintes fatores estavam presentes antes do desenvolvimento de candidemia: uso de antibióticos (84,8%), CVC (72,7%), neutropenia (57,6%), cirurgia (24,2%), uso de corticóides (21,7%) e uso de antifúngico profilático (18,2%) (Nucci et al, 1998a).

Entre a população pediátrica, MacDonald et al (1998) conduziram estudo em hospitais pediátricos para identificar fatores de risco para candidemia. Encontraram significância estatística associada à presença do cateter venoso em veia femural, ao uso de cateter venoso de longa permanência e à NPT, que foi identificada, através de análise multivariada, tratar-se de um fator de risco independente para o desenvolvimento de candidemias.

Nas UTIs neonatais a *Candida* spp. é considerado um importante patógeno nosocomial conforme demonstra estudo de coorte realizado por Saiman et al (2000), em seis UTIs neonatais de áreas geográficas distintas dos EUA, no período de 1993 a 1995, buscou determinar a incidência e os fatores de risco para candidemia. Durante a pesquisa, foram avaliadas 2.847 crianças, das quais 35 (1,2%) desenvolveram candidemia (12,3 casos/1.000 altas), incluindo 23 dos 421 recém – nascidos com peso menor que 1.000g. Os autores reportaram como fatores de risco para candidemia: baixo peso ao nascer, cirurgia abdominal, idade gestacional < 32 semanas, índice de Apgar <5 aos 5 minutos, choque, coagulopatia intravascular disseminada, NPT, CVC, uso de bloqueadores H2 e intubação por um período superior a sete dias.

1.4 Etiologia das infecções hematogênicas por *Candida* spp.

Em 1963 eram conhecidas apenas cinco espécies de *Candida* spp. como causadoras de doenças em humanos, incluindo *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. stellatoidea* (*C. albicans var stellatoidea*) e *C. guilliermondii.* Atualmente, são conhecidas cerca de 17 espécies de *Candida* spp. causadoras de micoses superficiais ou invasivas em humanos (Dignani et al, 2003). A *C. albicans* continua

sendo a espécie mais freqüentemente isolada de importantes sítios. Nos últimos anos estudos publicados mostraram um aumento de outras espécies de *Candida* causando infecções significativas, como a *C. tropicalis*, a *C. parapsilosis*, a *C. krusei*, a *C. glabrata* e a *C. dubliniensis.* Atualmente muitas instituições relatam que a proporção de *Candida* não-*albicans* isolada de culturas de sangue igualou ou excedeu a *C. albicans* (Lunel, 1999).

Segundo Krcmery e Barnest (2002), as espécies de *Candida* não-*albicans* em geral causam 35-65% de todas as candidemias. Elas ocorrem mais freqüentemente em pacientes com câncer, principalmente com doenças hematológicas malignas e transplante de medula óssea (40-70%) e são menos comuns entre pacientes de UTI e pacientes cirúrgicos (35-45%), crianças (1-35%) ou pacientes HIV-positivos (0-33%).

Nos EUA dados do estudo SCOPE realizado em 50 centros médicos dos EUA, no período do estudo de abril de 1995 a junho de 1996, registraram 379 episódios de candidemias. Entre todas as espécies isoladas a *C. albicans* foi detectada em 52% dos casos, seguidos de 48% por espécies não-*albicans*, sendo as mais freqüentes: *C. glabrata* (20%), *C. tropicalis* (11%), *C. parapsilosis* (8%), *C. krusei* (5%), *Candida* spp. (4%). Os achados deste estudo corroboram com outros estudos realizados nos EUA demonstrando que a *C. glabrata* constitui o segundo patógeno mais comum em cadidemias em hospitais daquele país (Pfaller et al, 1998; Hajjeh, 2004). Em outro estudo realizado em um centro médico do Texas (EUA), entre janeiro de 1988 e dezembro de 1992, foram relatados 491 episódios de fungemia (6/1000 admissões). Houve predomínio de candidemia por espécies não *albicans* (53%) com a seguinte distribuição: *C. tropicalis* (18%), *C. parapsilosis* (17%), *C. glabrata* (11%), *C. krusei* (4%), *C. lusitaniae* (2%) e *C. guilliermondii* (1%). *Candida albicans* foi encontrada em 42% dos pacientes. Foi documentada uma diminuição na incidência de infecção por *C. albicans* e *C. tropicalis* no decorrer dos anos, entretanto, houve aumento na incidência de infecção por *C. krusei* e possivelmente de *C. glabrata*, o que parece estar relacionado ao uso profilático do fluconazol (Abi - Said et al, 1997).

Na Europa, Voss et al (1996) realizaram um estudo retrospectivo em cinco hospitais universitários da Holanda, durante o período de 1987 a 1995. Das 671 infecções fúngicas ocorridas no período do estudo, 635 (94,6%) foram causadas por *Candida* spp. Apesar de 60% dos episódios de candidemia mencionados terem como etiologia *C. albicans*, a proporção de candidemias por *Candida* não-*albicans* aumentou de 26% para 40% naquele período. Tal aumento deveu-se, sobretudo, pela elevação no número de candidemias por *C. glabrata*. Observou-se, também, que os índices de candidemia por espécies com sensibilidade diminuída ao fluconazol apresentaram um aumento de 4,7 vezes (0,003/10.000 pacientes-dia para 0,14/10.000 pacientes-dia) em 1995, comparando com um aumento de 2,8 vezes para outras espécies de *C*. não-*albicans.*

Dados do SENTRY Antifungal Surveillance Program, realizado em 20 centros médicos europeus, demonstraram 170 episódios de candidemias no ano de 1997. Do total de infecções invasivas, 53% foram devido a *C. albicans* e 43% por *Candida* não-*albicans*, incluindo: *C. parapsilosis* (21%), *C. glabrata* (12%), *C. tropicalis* (6%), *C. famata* (2%) e *C. inconspícua* (1%). Em relação aos dados observados na América, *C. parapsilosis* foi mais prevalente que a *C. glabrata* nos casos de candidemia por espécies não-*albicans* (Pfaller et al, 1999). Pfaller et al (2002), dando continuidade ao estudo SENTRY, reportaram 2.047 episódios de candidemia provenientes dos EUA, Canadá, América latina e Europa, entre os anos de 1997 e 2000. Das espécies isoladas, a *C. albicans* foi a espécie mais comum identificada nos 4 diferentes grupos de idade (54%), seguido pelas espécies não-*albicans*: C. *glabrata* (16%), *C. parapsilosis* (15%), *C. tropicalis* (10%), *C. krusei* (2%), *C. guilliermondii* (1%) e *C. lusitaniae* (1%). Nas crianças de até um ano a *C. albicans* foi responsável por 60% das candidemias ocorridas, seguida pela *C. parapsilosis* (24%) e *C. tropicalis* (7%).

No Brasil as espécies mais freqüentes foram *Candida* não-*albicans* (63%), incluindo: *C. parapsilosis* (25%), *C. tropicalis* (24%), *C. rugosa* (5%) e *C. glabrata* (4%), sendo que apenas seis pacientes estavam em uso de azólicos (Colombo et al, 1999). Em decorrência do alto custo dos azólicos, o uso de Fluconazol profilático ou terapêutico em hospitais públicos tem sido infrequente, justificando a baixa freqüência de candidemia por *C. glabrata* e *C. Krusei* (Colombo et al, 2003), entretanto a alta taxa

das espécies não-*albicans* descrita em estudos nacionais, a princípio não pode ser atribuída à terapia com Fluconazol, como sustenta o estudo conduzido por Nguyen et al (1996).

Entre as crianças, alguns estudos têm demonstrado que a *Candida albicans,* assim como entre os adultos, representa a causa mais comum de candidemia (Hajjeh et al, 2004; Yamamura et al, 1999; Stamos e Rowley, 1995; MacDonald et al, 1997). Entretanto, a presença de *C. parapsilosis* como a espécie mais prevalente, foi descritas por Kao et al (1999) e Levy et al (1998), como principal agente de candidemias entre os neonatos, com taxas de 45% e 68% respectivamente. Estudo retrospectivo conduzido por Kossof et al (1998) em UTIN descreve a C. *albicans* como o agente predominante entre 1981 e 1990 e a *C. parapsilosis* entre 1991 e 1995, causando 53 dos 89 casos de candidemia (60%).

1.5 Complicações de candidemia

A disseminação hematogênica de *Candida* spp. pode acometer múltiplos órgãos, sendo pele, globo ocular, rins, cérebro, endocárdio os mais afetados. Na prática clínica, a maioria dos pacientes com candidíase hematogênica é reconhecida apenas pelo episódio de fungemia, sendo poucos os casos em que há evidência de envolvimento de diferentes órgãos. Quando presente, a disseminação aguda da candidemia para órgãos, consiste no envolvimento de pele e globo ocular (Edwards, 1995). Krishna et al (2000) em um estudo prospectivo de maio de 1996 a março de 1997, procuraram determinar a incidência de candidíase ocular em pacientes com candidemia. Neste período, foram recrutados 50 casos de fungemia, dos quais 31 foram incluídos no estudo. A incidência de candidíase ocular foi de 26% (8/31), e todos manifestaram coriorretinite.

As fungemias apresentam grande interesse clínico não apenas por sua freqüência e potencial de disseminação, mas, sobretudo, pelas altas taxas de mortalidade e morbidade que são extremamente altas, contudo a prevenção, o diagnóstico e o

tratamento destas infecções permanecem difíceis representando um desafio aos profissionais envolvidos (Pfaller, 1994).

No Canadá, estudo realizado no Hospital Geral de Vancouver no período de 1987 a 1989, verificou-se mortalidade global de 73%, sendo associada a candidemia em 50% dos pacientes cirúrgicos, 29% dos neutropênicos e 43% dos não-neutropênicos não cirúrgicos (Bryce et al, 1992).

Nos EUA, Em estudo caso-controle realizado na Universidade de Iowa no período de julho de 1983 a dezembro de 1986 por Wey et al (1988), encontraram uma mortalidade global de 57%, sendo a mortalidade atribuída de 38%. Fraser et al (1992) encontraram taxa de mortalidade de 57%, e 23% dos óbitos ocorreram nas primeiras 48 horas. Houve correlação estatisticamente significante entre mortalidade e doença de base rapidamente ou potencialmente fatal. Pappas et al (2003) conduziram estudo multicêntrico e prospectivo entre fevereiro de 1995 e novembro de 1997 envolvendo 34 centros médicos dos EUA. Foram analisados 1447 adultos e 144 crianças com candidemia. Encontraram a *C. albicans* associada com alta mortalidade (47% em adultos e 28% entre crianças) e a *C. parapsilosis* associada com mais baixa mortalidade quando comparada com as C. não-*parapsilosis* (24% vs. 46%; $p<0,001$). Entre os fatores de risco associados com mortalidade, um grande número de variáveis independentes foi significativamente associado com a mortalidade entre os adultos, mas, entre as crianças, de acordo com a análise multivariada, somente a neutropenia e a entubação traqueal foram fatores significantes.

No Brasil, Nucci et al (1998b) em estudo realizado em seis hospitais terciários de três cidades brasileiras, analisaram 145 episódios de candidemia com o objetivo de avaliar os fatores de risco para mortalidade, encontraram em análise univariada os seguintes fatores: idade avançada, ocorrência de hipotensão, candidemia por outra espécie que não *C. parapsilosis*, não recebimento de tratamento antifúngico, permanência do cateter e condição clínica do paciente no momento da hemocultura. Duas análises multivariadas foram realizadas, a primeira excluiu o estado clínico do paciente e a segunda incluiu esta variável. Na primeira análise, a permanência do cateter e a idade avançada foram fatores preditivos para a morte, candidemia por *C.*

parapsilosis foi associada ao melhor resultado. Na outra análise, apenas a permanência do cateter foi fator associado à morte.

Poucos estudos documentam os fatores de risco associados à morte entre pacientes pediátricos. Pacheco-Rios et al (1997) visando determinar estes fatores, avaliaram 71 casos de candidemia e encontraram taxa de mortalidade de 46,5%. Através da análise de regressão logística, três fatores de potencial risco para morte foram identificados: desnutrição (OR= 4,3); cirurgia prévia (OR= 3,8) e o número de dias entre a primeira cultura positiva e o início do tratamento antifúngico. Stamos e Rowley (1995) associam a mortalidade entre as crianças com a permanência do cateter venoso central e a idade do paciente, encontrando a maior taxa (43%) entre as crianças menores de 2 meses. Esse achado foi similar ao encontrado por Johnson et al (1995). Alguns autores descrevem a taxas de mortalidade em crianças menores que as encontradas na população de adultos (Yamamura et al, 1999; Viudes et al, 2002).

Considerando a limitação de estudos que avaliam a infecção da corrente sanguinea por *Candida* spp. no Brasil, e principalmente a ausência de citações voltadas à população pediátrica, avaliamos que a realização de estudo sobre o tema seria de grande importância. A nossa proposta com este estudo foi contribuir com o entendimento desta infecção entre as crianças e avaliar o seu impacto na mortalidade infantil.

2. OBJETIVOS

- Identificar a incidência da candidemia hospitalar entre a população pediátrica.

- Avaliar a mortalidade associada a candidemia nesta população.

- Analisar os fatores associados à mortalidade.

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1 Característica do estudo

Trata-se de estudo tipo coorte retrospectivo para determinação da epidemiologia das candidemias em crianças internadas no Hospital São Paulo (Universidade Federal de São Paulo), durante o período de novembro de 1994 a outubro de 2002.

Todas as hemoculturas realizadas no hospital durante o período de estudo, foram processadas no Laboratório Central do hospital. Havendo crescimento de fungos, as amostras eram encaminhadas ao setor de micologia para realizar a identificação do agente e da espécie. Posteriormente, estas amostras eram encaminhadas ao Laboratório Especial de Micologia (LEMI) onde eram, entre outros, realizados testes para confirmação da espécie de *Candida* spp.

No LEMI as informações referentes as candidemias foram coletadas prospectivamente, e registradas em um banco de dados. A seleção dos pacientes para o presente estudo foi feita a partir destas informações.

Este estudo foi subdividido em duas análises:

Análise 1: Comparar as diferentes variáveis associadas à mortalidade por candidemia entre os pacientes que tiveram alta hospitalar e os que morreram.

Análise 2: Comparar as diferentes variáveis relacionadas à mortalidade por candidemia entre os pacientes que morreram em até sete dias após a coleta hemocultura e os que sobreviveram.

3.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo todos os pacientes, entre 0 e 17 anos, atendidos nas unidades pediátricas do Hospital São Paulo e no Instituto de Oncologia Pediátrica,

durante o período de estudo, que tiveram pelo menos uma hemocultura positiva para C*andida* spp. associada a sinais e sintomas clínicos de infecção, conforme critérios do CDC.

3.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos todos os casos de infecção por *Candida* spp. que não eram na corrente sanguínea; todos os casos de candidemia provenientes de outras instituições e todos os casos de candidemia em que a idade dos pacientes era superior a 17 anos.

3.4 Caracterização do hospital

O Hospital São Paulo é o hospital universitário da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) realizando atividades de assistência, ensino e pesquisa. É um hospital terciário com aproximadamente 690 leitos, dos quais 107 são destinados ao atendimento de crianças e estão distribuídos por diversas especialidades pediátricas: clínica médica, unidade neonatal, unidade de prematuros, berçário, pronto socorro de pediatria, infectologia pediátrica, unidade de cuidados semi-intensivos, cirurgia pediátrica e hemato-oncologia, sendo que à partir de 1998 os casos de crianças com doenças hemato-oncológicas passaram a ser atendidos no Instituto de Oncologia Pediátrica, vinculado ao Hospital São Paulo - UNIFESP.

A maior parte dos pacientes atendidos é proveniente do SUS – Sistema Único de Saúde.

3.5 Informações clínicas e epidemiológicas

As informações clínicas e epidemiológicas foram obtidas pela revisão dos prontuários e preenchimento de ficha clínica padrão (Anexo 1), que foi criada para o estudo prospectivo citado anteriormente, e adaptada para o presente estudo.

Todos os casos incluídos no estudo avaliados foram observados até o óbito ou resolução da candidemia.

3.5.1 Características demográficas

- Idade e o sexo - os pacientes foram avaliados segundo a faixa etária sendo classificados em três grupos: RN - recém-nascidos (0-29 dias), >1 mês até 2 anos e > 2 anos até 17 anos.

3.5.2 Procedimentos médicos invasivos, terapêuticos e outros fatores

- Presentes até 15 dias antes da candidemia: cateter vascular central (CVC); sonda vesical de demora (SVD), Intubação oro-traqueal (IOT), drenos, nutrição parenteral total (NPT), bloqueadores de H2, antifúngicos, diálise peritoneal, hemodiálise, sangramento gastrintestinal, hospitalização prévia, presença de *Candida* spp. em outro sítio, íleo paralítico e presença de hemocultura positiva por outro agente.

- Presentes até 30 dias antes da candidemia: corticosteróide, quimioterapia, antibióticos, antiácidos e neutropenia.

3.5.3 Doenças de base e morbidade

Desnutrição, câncer, doenças do trato gastrintestinal, diabetes, prematuridade, Aids, insuficiência renal crônica, trauma e cirrose.

3.5.4 Tratamento e evolução

- Alta – todos aqueles que tiveram alta hospitalar.
- Óbitos – todos aqueles que morreram.
- Sobreviventes – todos que permaneceram vivos durante o período da análise.
- Mortalidade associada – em qualquer momento do período de internação (análise 1).
- Mortalidade relacionada – em até sete dias após a coleta da hemocultura (análise 2).

3.6 Definições

- Caso de candidemia – que apresentavam no momento da coleta sinais e sintomas de infecção da corrente sanguínea, conforme critérios do CDC, e presença de pelo menos uma amostra de hemocultura positiva para *Candida* spp.
- Candidemia precoce - intervalo de tempo entre a data de internação e a data de ocorrência da candidemia menor que 10 dias.
- Candidemia tardia - intervalo de tempo entre a data de internação e a data da candidemia maior ou igual 10 dias.
- CVC – foram considerados os de longa permanência, totalmente implantável ou semi-implantável; os de curta permanência, do tipo Intracath® e flebotomia.
- Doenças do trato gastrintestinal – todas aquelas que atingem o esôfago, estômago, intestino e também outros órgãos como o fígado, vesícula biliar, pâncreas e baço.
- Prematuridade - duração de gestação menor que 37 semanas.

- Neutropenia – menos de 1.000 neutrófilos/ mm^3.
- Febre – temperatura axilar > 38.5^{O} C em uma ocasião ou se >38^{O} C em duas ou mais ocasiões durante um período de 12 horas.
- Antibioticoterapia – uso de pelo menos um antibiótico por no mínimo 24 hs no período de até 30 dias que antecedeu a candidemia.
- Manutenção do cateter – quando não houve a retirada do cateter em um período maior ou igual 72 hs do episódio de candidemia.

3.7 Caracterização microbiológica das amostras de *Candida* spp. recuperadas em hemoculturas

As hemoculturas foram colhidas de pacientes admitidos nas unidades pediátricas com técnica asséptica, em veia periférica, sendo colhidos de 2ml a 3ml de sangue que foi inoculados em frascos de BACTEC PLUS – AEROBIC/F^{+} e enviados ao Laboratório Central, onde foram processados pelo método automatizado BACTEC 9240. Os frascos permaneceram no aparelho entre 48 e 72 horas. As amostras positivas para fungos foram novamente encubadas por mais 25 dias e posteriormente foram realizadas as identificações do agente e da espécie. Foram realizados testes de assimilação e fermentação dos carboidratos e de análise micromorfológica e utilizados meios seletivos para a identificação de *C. albicans* e *C. tropicalis.*

Posteriormente, as culturas foram encaminhadas ao LEMI onde a triagem inicial de *Candida albicans*, foi realizada com meio cromogênico CHROMagar-*Candida*, e as amostras não-*albicans* foram identificadas por análise do perfil bioquímico pelo método comercial manual ID 32 C (BioMérieux, Marcy-l'Étoile, França), complementadas por análise de microcultivo.

3. 8 Análise Estatística

Todas as informações referentes aos pacientes foram armazenadas em banco de dados, utilizando o programa EPI INFO^{TM} (versão 3.3.2– Centers for Disease Control and Prevention – CDC-USA). Para a análise estatística foi utilizado o programa SPSS for Windows® (versão 11.0).

A análise univariada foi realizada para cada uma das 37 variáveis definidas no estudo, tentando identificar quais variáveis, isoladamente, apresentam associação com o óbito nas duas diferentes análises. Para tanto, foram realizados diferentes testes, sendo que, para as variáveis qualitativas, foi utilizado o teste qui-quadrado ou quando necessário o exato de Fisher. Grande parte das variáveis do estudo era do tipo qualitativa, exceto as variáveis, número de antibióticos, total de dias de antibióticos e tempo total de tratamento.

Para as variáveis quantitativas foi utilizado o teste *t-Student*, visando verificar se alguma apresentou diferenças de seus valores entre os grupos de pacientes com óbito e sem óbito. Entretanto, para as variáveis números de antibióticos, total de dias de antibióticos e tempo total de tratamento, por haver um grupo com poucos pacientes (análise 2), e a fim de verificar se havia diferença entre os grupos, antes da escolha do teste feito um teste de normalidade (teste de Kolmogorov-Smirnov) para verificar

4. RESULTADOS

4.1 Características demográficas

4.1.1 Incidência

Durante o período do estudo foram identificados 92 episódios de candidemia entre crianças de 0 a 17 anos.

A taxa de incidência nesta população foi de 2,8 casos por 1.000 admissões ou de 0,36 casos por 1.000 pacientes-dia.

4.1.2 Idade e sexo

Quanto à idade, 13 eram recém-nascidos (14%), 46 pacientes tinham entre um mês e dois anos (50%) e 33 entre 2 e 17 anos (36%). A média de idade foi 38,5 meses (Desvio Padrão= 53,96). Houve predominância do sexo masculino com 52 casos (56,5%).

4.1.3 Espécies de *Candida* spp.

Entre as espécies isoladas, 46 episódios de candidemia foram por *Candida albicans* (50%) e 46 por *Candida* não-*albicans* (50%) distribuídas entre as seguintes espécies: *C. parapsilosis* (26,1%), *C. tropicalis* (16,3%), *C. guilliermondii* (3,3%), *C. glabrata* (2,2%) e *C. krusei* (2,2%) (Tabela 1).

Tabela 1- Distribuição das espécies de C*andida* spp. isoladas das hemoculturas de crianças no Hospital São Paulo entre novembro de 1994 e outubro de 2002

Espécies	**N**	%
C. albicans	46	50,0
C. parapsilosis	24	26,0
C. tropicalis	15	16,3
C. guilliermondii	3	3,3
	2	2,2
C. glabrata	2	2,2
C. krusei		

4.1.4 Unidades de internação

Avaliando-se as unidades de internação (Tabela 2), 36 crianças (40%) estavam internadas na enfermaria de clínica médica, 14 (16%) em unidades de terapia intensiva (UTIs) e 14 (15%) em unidade onco-hematológica.

Tabela 2 - Distribuição dos episódios de candidemia entre crianças de 0 e 17 anos por unidades de internação do Hospital São Paulo entre novembro de 1994 e outubro de 2002

Unidade de internação	Episódios de candidemia
	N =92 (%)
Enfermaria de clínica médica	36 (39%)
Hematologia / Oncologia	14 (15,2%)
Enfermaria de clínica cirúrgica	10 (10,8%)
Unidade de terapia intensiva pediátrica	8 (8,7%)
Unidade de terapia intensiva neonatal	6 (6,5%)
Retaguarda do pronto-socorro	5 (5,4%)
Unidade semi-intensiva	3 (3,2%)
Berçário	3 (3,2%)
Emergência	2 (2%)
Outras	5 (5,4%)

4.1.5 Tempo de ocorrência da candidemia e tempo de permanência no hospital

O tempo médio global entre a data da internação e o aparecimento da candidemia foi de 29 dias (mínimo=0; máximo =262; Desvio Padrão= 39,26). Vinte e seis casos (28,3%) casos de candidemia ocorreram precocemente, ou seja, antes de 10 dias de hospitalização, e 66 (71,7%) ocorreram tardiamente. Entre os casos precoces de candidemia, 11 eram de crianças com câncer que estavam em tratamento ambulatorial, cinco de recém-nascidos de alto risco, seis de crianças com doenças prévias e quatro de crianças com outros diagnósticos que receberam alta hospitalar sem o tratamento da candidemia.

O tempo médio de permanência do paciente no hospital foi de 70 dias (mínimo= 2; máximo=184; moda=22; Desvio padrão=130,44).

4.1.6 Tratamento e evolução dos casos de candidemia

Entre os 92 casos de candidemia, 70 (76%) receberam tratamento (tabela 3) e 22 (24%) não receberam qualquer tipo de tratamento e entre estes, 11 morreram, um foi transferido para outro serviço, onde se iniciaria o tratamento, e 10 receberam alta hospitalar.

Tabela 3 - Tempo de início do tratamento da candidemia entre todos os pacientes tratados

	N= 70	%
Antes da coleta da hemocultura	8	11,4
Até 24 hs após a coleta da hemocultura	22	31,4
Entre 24 e 48 hs após hemocultura	10	14,3
Após 48hs após hemocultura	30	42,9

Os 70 pacientes foram tratados com a anfotericina B e em apenas um caso também foi associado o fluconazol.

O Tempo médio entre a coleta da hemocultura e o início do tratamento foi de 1,7 dias (mediana= 2 dias; Desvio Padrão= 5,01).

O tempo médio de tratamento foi de 18 dias (min=1;max.= 44 dias). A mediana do tempo de tratamento foi de 21 dias.

Entre todos os pacientes, 43 (46,7%) morreram, sendo que 17 (18,4%) morreram em até sete dias após a coleta da hemocultura.

4.2 Análise 1: Comparação entre os pacientes com candidemia que morreram e os que tiveram alta hospitalar

Na primeira análise do estudo todas as variáveis disponíveis foram avaliadas de acordo com a evolução do paciente, com o objetivo de identificar as variáveis associadas com o óbito do paciente.

4.2.1 Idade e sexo

Analisando a faixa etária dos pacientes, podemos verificar que entre os pacientes estudados, estavam 13 crianças recém-nascidas, 46 entre um mês e dois anos e 20 com mais de 2 anos, e morreram respectivamente, 6 (46%), 24 (52%) e 13 (39,3%) crianças conforme a faixa etária.

Para as variáveis idade e sexo não foram encontradas associações com a presença de óbito (tabela 4).

Tabela 4 - Comparação do sexo e da idade dos pacientes conforme a evolução do paciente durante todo o período de internação

Variáveis de perfil		Evolução		p-valor
		Sobrevivente (n = 49)	Óbito (n = 43)	
Sexo	masculino	28 (57,1%)	24 (55,8%)	
	feminino	21 (42,9%)	19 (44,2%)	0,8098
Idade	recém-nascido	7 (14,3%)	6 (14,0%)	
	1 mês - 2 anos	22 (44,9%)	24 (55,8%)	
	> 2 anos	20 (40,8%)	13 (30,2%)	0,532

4.2.2 Doenças de base e morbidade

Entre todas as doenças de base avaliadas, algumas como, a diabetes mellitus, a insuficiência renal, a AIDS e o trauma (queimadura) foram excluídas da análise univariada por não estarem presentes entre os pacientes estudados.

Na análise univariada, o câncer, a prematuridade, a doença gastrintestinal, a desnutrição e a neutropenia não apresentaram associação significante para o óbito. (Tabela 5).

Tabela 5- Avaliação das doenças de base dos pacientes conforme a evolução do paciente durante todo o período de internação

Doença de base	Evolução		p-valor
	Alta (n=49)	Óbito (n=43)	
Câncer	12 (24,5%)	10 (23,3%)	0,890
Prematuridade	4 (8,2%)	7 (16,3%)	0,231
Doença gastrintestinal	15 (30,6%)	17 (39,5%)	0,370
Desnutrição	5 (10,2%)	4 (9,3%)	0,999
Neutropenia	3 (6,1%)	6 (14,0%)	0,296

4.2.3 Procedimentos médicos invasivos ou terapêuticos

Para as variáveis analisadas foi observada associação estatisticamente significante ($p<0,05$) para CVC, NPT, antagonista de H2 e uso de antibiótico, evidenciando que há um maior percentual de pacientes que utilizam estes procedimentos, entre aqueles que morreram (Tabela 6).

Tabela 6 - Avaliação dos procedimentos médicos ou terapêuticos presentes conforme a evolução do paciente durante todo o período de internação

Procedimentos	Evolução		p-valor
	Sobrevivente (n = 49)	Óbito (n= 43)	
Uso de cateter venoso central (CVC)	25 (51,0%)	35 (81,4%)	0,002
Manutenção do CVC	5 (10,2%)	24 (55,8%)	<0,001
Sonda vesical	9 (18,4%)	12 (27,9%)	0,277
Intubação oro-traqueal	18 (36,7%)	22 (51,2%)	0,164
Drenos	9 (18,4%)	13 (30,2%)	0,183
Nutrição parenteral	18 (36,7%)	30 (69,8%)	0,002
Corticóide	11 (22,4%)	11 (25,6%)	0,725
Quimioterapia	7 (14,3%)	4 (9,3%)	0,462
Antagonista H2	18 (36,7%)	30 (69,8%)	0,002
Diálise peritoneal	2 (4,1%)	5 (11,6%)	0,245
Uso de antibióticos prévio a candidemia	42 (85,7%)	43 (100,0%)	0,013
Uso de antifúngicos prévio a candidemia	5 (10,2%)	6 (14%)	0,580

Em relação ao CVC, 60 crianças o utilizaram em qualquer momento compreendido entre os 15 dias que antecederam a candidemia até o final do tratamento. Entre as 29 crianças que mantiveram o cateter após o episódio de candidemia, 24 morreram.

Entre os 43 pacientes que evoluíram ao óbito, todos utilizaram antibiótico (100%) e em média em maior quantidade quando comparados com os pacientes que sobreviveram (Tabela 7).

Tabela 7 – Número de antibióticos utilizados conforme a evolução do paciente durante todo o período de internação

	Evolução		p-valor
	Sobrevivente (n= 49)	**Óbito (n=43)**	
Média	2,4	3,3	
Mediana	2,0	3,0	0,005
Desvio Padrão	1,6	1,3	
Mínimo	0	1	
Máximo	6	7	

4.2.4 Espécies de *Candida* spp.

Entre as espécies de *Candida* spp. identificadas no grupo estudado, não foi encontrada qualquer correlação significativa entre as espécies de *Candida* spp. e a evolução do paciente (Tabela 8).

Tabela 8 – Distribuição das espécies de *Candida* spp. de acordo com a evolução do paciente durante todo o período de internação

Agente	Evolução		p-valor
	Sobrevivente (n = 49)	Óbito (n = 43)	
C. albicans	26 (53,1%)	20 (46,5%)	
C. glabrata	1 (2,0%)	1 (2,3%)	
C. tropicalis	5 (10,2%)	10 (23,3%)	
C. parapsilosis	14 (28,6%)	10 (23,3%)	
C. guilliermondii	2 (4,1%)	1 (2,3%)	
C. krusei	1 (2,0%)	1 (2,3%)	0,689

4.2.5 Outros fatores avaliadas

Para as variáveis abaixo, apenas foi observada associação, estatisticamente significante, com o óbito e a presença de sangramento gastrintestinal ($p<0,05$), evidenciando que há um maior percentual de pacientes que tiveram sangramento, entre aqueles que morreram (Tabela 9).

Tabela 9 - Comparação de algumas variáveis do estudo conforme a evolução do paciente durante todo o período de internação

Variáveis	Evolução		p-valor
	Sobrevivente (n = 49)	Óbito (n = 43)	
Candida spp. outro sítio	10 (20,4%)	8 (18,6%)	0,828
Infecção bacteriana	14 (28,6%)	10 (23,3%)	0,562
Cirurgia	19 (38,8%)	21 (48,8%)	0,331
Cirurgia gastrintestinal	10 (20,4%)	11 (25,6%)	0,555
Sangramento gastrintestinal	2 (4,1%)	8 (18,6%)	0,041
Íleo paralítico	5 (10,2%)	8 (18,6%)	0,248
Hospitalização prévia	15 (30,6%)	10 (23,3%)	0,429
Pacientes não tratados	11 (22,4%)	11 (25,5%)	
Pacientes tratados	38 (77,6%)	32 (74,4%)	0,725

Em relação ao tempo de inicio do tratamento não foi observado associação com o óbito (Tabela 10).

Tabela 10 – Tempo de inicio do tratamento da candidemia comparado com a evolução do paciente durante todo o período de internação

Tratamento	Evolução		p-valor
	Sobrevivente (n= 49)	Óbito (n= 43)	
Antes do resultado da hemocultura e até 24 horas após	15 (30,6%)	15 (34,9%)	
24-48 horas	5 (10,2%)	5 (11,6%)	
>48 horas	18 (36,7%)	12 (27,9%)	0,847

4.2.6 Avaliação dos fatores significativos associados à mortalidade na Análise 1 - regressão logística

As variáveis que entraram no modelo da análise multivariada foram aquelas que apareceram como significativas na análise univariada e que não apresentaram forte correlação entre elas (Tabela 11). Em relação ao CVC, 60 crianças o utilizaram em qualquer momento compreendido entre os 15 dias que antecederam a candidemia até o final do tratamento. Entre as 29 crianças que mantiveram o cateter após o episódio de candidemia, 24 morreram.

Tabela 11 – Variáveis que entraram no modelo de regressão logística na análise 1

Variável	Odds Ratio (IC $_{95\%}$)	p-valor
Uso de antagonista H2	2,64 (1,00 – 7,01)	0,051
Manutenção do cateter venoso central	11,46 (3,18 – 41,26)	0,000
Constante	0,21	0,002

Através da análise dos coeficientes da regressão logística, é possível afirmar que:

- Há uma tendência de que quem utilizou antagonista H2 de ter 2,64 vezes mais chances de óbito do quem não utilizou;
- Quem não retirou o CVC, após o diagnóstico de candidemia, teve 11,46 vezes mais chances de óbito do que quem retirou o CVC.

4.3 Análise 2: Comparação dos casos de candidemia de acordo com a evolução em até 7 dias após a coleta da hemocultura - óbitos e sobreviventes.

A análise a seguir foi realizada visando identificar as variáveis relacionadas ao óbito em até sete dias de evolução, considerando o período entre a coleta da primeira amostra de sangue com *Candida* spp. e a data do óbito. Para tanto, os casos de óbitos foram comparados com os casos de sobreviventes do período.

Tabela 12 - Evolução dos casos no período de até sete dias após realização da hemocultura

	N	%
Sobreviventes	75	82,6
Óbito em até 7 dias	17	17,4
Total	92	100,0

4.3.1 Idade e sexo

Para as variáveis idade e sexo (tabela 13) não foram encontradas associações com a presença de óbito em até sete dias.

Tabela 13 – Comparação do sexo e a idade conforme a evolução do paciente até sete dias após a candidemia

		Evolução em 7 dias		p-valor
		Sobrevivente (n = 75)	Óbito (n = 17)	
Sexo	masculino	43 (57,3%)	9 (52,9%)	
	feminino	32 (42,7%)	8 (47,1%)	0,642
Idade	RN	9 (12,0%)	4 (23,5%)	
	1 mês-2anos	41 (54,7%)	5 (29,4%)	
	> 2 anos	25 (33,3%)	8 (47,1%)	0,150

4.3.2 Doenças de base e morbidade

Para esta análise foram consideradas as mesmas variáveis da Análise 1: câncer, prematuridade, doença gastrintestinal, desnutrição e neutropenia, não sendo encontradas associações com os casos que evoluíram ao óbito em até sete dias (p>0,05) (Tabela 14).

Tabela 14 – Avaliação das doenças de base conforme a evolução do paciente até sete dias após a candidemia

Doenças de base	Evolução em 7 dias		p-valor
	Sobrevivente (n = 75)	Óbito (n = 17)	
Câncer	17 (22,7%)	5 (29,4%)	0,543
Prematuridade	9 (12,0%)	2 (11,8%)	>0,999
Doença gastrintestinal	26 (34,7%)	6 (35,3%)	0,961
Desnutrição	7 (9,3%)	2 (11,8%)	0,670
Neutropenia	7 (9,3%)	2 (11,8%)	0,670

4.3.3 Procedimentos médicos invasivos ou terapêuticos

Na análise das variáveis relacionadas aos principais procedimentos médicos invasivos, descritos na tabela 15 não foi encontrada qualquer associação com os casos de óbito em até sete dias de evolução.

Tabela 15 - Avaliação dos procedimentos médicos ou terapêuticos presentes conforme a evolução do paciente até sete dias após a candidemia

Procedimentos	Evolução em 7 dias		p-valor
	Sobrevivente (n = 75)	Óbito (n = 17)	
Cateter venoso central	46 (61,3%)	14 (82,4%)	0,110
Sonda vesical	15 (20,0%)	6 (35,3%)	0,205
Intubação oro-traqueal	32 (42,7%)	8 (47,1%)	0,742
Drenos	18 (24,0%)	4 (23,5%)	>0,999
Nutrição parenteral	36 (48,0%)	12 (70,6%)	0,092
Corticóide	16 (21,3%)	6 (35,3%)	0,226
Quimioterapia	10 (13,3%)	1 (5,9%)	0,682
Antagonista H2	36 (48,0%)	12 (70,6%)	0,092
Diálise peritonial	5 (6,7%)	2 (11,8%)	0,609
Uso de antibióticos	68 (90,7%)	17 (100,0%)	0,341

Tabela 16 – Avaliação da manutenção do cateter venoso central até sete dias após a candidemia

		Óbito em 7 dias		p-valor
		Sobrevivente (n = 75)	Óbito (n = 17)	
Manutenção do CVC	Sim	20 (42,6%)	10 (71,4%)	0,058
	Não	27 (57,4%)	4 (28,6%)	

A manutenção do CVC na vigência da candidemia, não foi associada ao óbito na análise 2 (Tabela 16)

Em relação ao uso de antibióticos, a média do número de antibióticos utilizados pelo grupo de pacientes que morreram, foi maior quando comparada ao grupo de pacientes
que sobreviveram, sendo respectivamente, 3,3 e 2,7 antibióticos (Tabela 17). Não foi encontrada associação entre o número de antibióticos e o óbito em até 7 dias.

Tabela 17 - Avaliação do número de antibióticos utilizados por paciente conforme a evolução até sete dias após a candidemia

		Evolução em 7 dias		p-valor
		Sobrevivente	Óbito	
Número de Antibióticos	N	75	17	0,221
	Média	2,7	3,3	
	Mediana	3,0	3,0	
	Desvio padrão	1,5	1,6	
	Mínimo	0	1	
	Máximo	7	6	

4.3.4 Espécies de *Candida* spp.

As diferentes espécies de *Candida* spp. encontradas entre os pacientes do estudo, não tiveram associação na evolução do paciente ao óbito em até sete dias (p>0,05) (Tabela 18).

Tabela 18 – Distribuição dos 92 isolados de *candida* spp. de acordo com a evolução do paciente até sete dias após a candidemia

Agente	Evolução em 7 dias		p-valor
	Sobrevivente (n= 75)	Óbito (n= 17)	
C. albicans	35 (46,7%)	11 (64,7%)	
C .glabrata	2 (2,7%)	-	
C .tropicalis	11 (14,7%)	4 (23,5%)	
C. parapsilosis	22 (29,3%)	2 (11,8%)	
C. guilliermondii	3 (4,0%)	-	
C. krusei	2 (2,7%)	-	0,441

4.3.5 Outros fatores avaliados

Quanto ao tratamento, pode-se observar que houve associação estatisticamente significante entre os pacientes que receberam tratamento, evidenciando menor percentual de pacientes com óbito em até sete dias (p =0,024), conforme Tabela 19.

Tabela 19 – Avaliação de diferentes fatores conforme a evolução do paciente até sete dias após a candidemia

	Evolução em 7 dias		p-valor
	Sobrevivente (n=75)	Óbito (n=17)	
Cirurgia	32 (42,7%)	8 (47,1%)	0,742
Cirurgia gastrintestinalI	16 (21,3%)	5 (29,4%)	0,526
Sangramento gastrintestinal	7 (9,3%)	3 (17,6%)	0,386
Íleo paralítico	9 (12,0%)	4 (23,5%)	0,250
Antifúngico prévio	11 (14,7%)	-	0,207
Hemocultura outro agente	21 (28,0%)	3 (17,6%)	0,544
Candida spp. outro sítio	17 (22,7%)	1 (5,9%)	0,177
Pacientes não tratados	14 (63,6%)	8 (36,45)	0,013
Pacientes tratados com anfotericina B	61 (81,3%)	8 (36,4%)	0,024

Quanto ao tempo de inicio do tratamento, 6 dos 17 pacientes que morreram receberam tratamento em até 24 horas após a realização da hemocultura (35,2%) (Tabela 20).

Tabela 20 – Comparação da evolução do paciente até sete dias após a candidemia conforme o tratamento: ausente, presente e tempo de início da introdução

Tratamento	Evolução em 7 dias		
	Sobrevivente (n= 75)	Óbito (n= 17)	p-valor
Ausência	14 (18,7%)	8 (47,1)	
Até 24 horas	24 (32,0%)	6 (35,2%)	
24-48 horas	9 (12,0%)	1 (5,9%)	
>48 horas	28 (37,3%)	2 (11,8%)	0,047

Em relação ao tempo de tratamento, a média de dias de tratamento foi menor entre os pacientes que morreram, 2,1 dias, e entre os que sobreviveram a média de tratamento foi de aproximadamente 17 dias.

Tabela 21 – Tempo de tratamento de acordo com a evolução do paciente até sete dias após a candidemia

		Evolução em 7 dias		p-valor
		Sobrevivente	Óbito	
Tempo total (em dias)	N	75	17	0,000
	Média	17,1	2,1	
	Mediana	20,0	1,0	
	Desvio padrão	12,1	2,9	
	Mínimo	0	0	
	Máximo	44	10	

4.3.6 Avaliação dos fatores significativos para mortalidade da Análise 2 - regressão logística

As variáveis que entraram no modelo foram aquelas que apresentaram p<0,005. As demais variáveis não entraram no modelo.

Através da análise da variável - pacientes tratados, é possível afirmar que:

- No grupo de pacientes que receberam tratamento, a chance de óbito em até 7 dias foi 72% menor quando comparado com o grupo de pacientes que não foram tratados

(OR = 0,28 – IC $_{95\%}$ = 0,09 -0,89).

5. DISCUSSÃO

Infecções por *Candida* spp. têm se tornado uma importante causa de morbidade e mortalidade entre pacientes hospitalizados. Vários estudos têm documentado os fatores de risco para mortalidade nas recentes décadas (Wey et al, 1988; Nucci et al, 1998, Wey et al, 1989; Fraser et al, 1992; Wenzel, 1995; Viudes et al, 2002; Pappas et al, 2003; Gudlaugsson, 2003). Estudos realizados entre a população pediátrica são menos frequentes (Ashkenazi et al, 1992; Stamos e Rowley, 1995; Pacheco-Rios et al, 1997; MacDonald et al, 1998; Kossof et al, 1998; Saiman et al, 2000). Não encontramos estudos nacionais que avaliam a candidemia em crianças.

Este estudo tem como objetivo caracterizar os 92 episódios de candidemia ocorridos entre crianças, e conhecer os potenciais fatores associados e relacionados à mortalidade.

A taxa de incidência de 2,8 infecções por 1.000 pacientes admitido ou de 3,6 casos/ 10.000 pacientes-dia, encontrada no presente estudo, foi similar à taxa de 2,0 a 3,8 infecções por 1.000 pacientes admitidos, encontradas no programa NNIS no período de 1980 a 1990 (Beck-Sagué e Jarvis, 1993).

Entre a população pediátrica, a taxa de incidência descrita por Pacheco-Rios (1997) foi de 47 infecções por 10.000 admissões. Especificamente entre os

neonatos, as taxas de incidências descritas são sempre mais altas, como a de 12,3 casos/1.000 pacientes admitidos ou 6,4 casos/10.000 pacientes-dia, relatada por Saiman et al (2000) e a de 28,5 por 1.000 neonatos admitidos em UTI neonatal entre 1986 e 1990, encontrada por Kossof et al (1998). Estudo mais recente realizado em Barcelona, Espanha, refere taxa de incidência inferior a que encontramos entre a população pediátrica, 0,53 casos/1.000 admissões hospitalares ou 0,73 casos/10.000 pacientes-dia (Almirante et al, 2005).

Estudos realizados com crianças de 0 a 17 anos com candidemia, descrevem uma participação entre 25% e 38% dos recém-nascidos e prematuros (Stamos e Rowley, 1995; Pacheco-Rios et al, 1997; Kao et al, 1999). Esta maior incidência de candidemia na menor faixa etária é provavelmente explicada pela relativa imaturidade do sistema imunológico dos pacientes e também pela gravidade de sua doença de base. A identificação no presente estudo de apenas 13 recém-nascidos (14%), sendo 11 prematuros (12%), se justifica pelo fato da maternidade do Hospital São Paulo estar direcionada para o atendimento de gestantes de alto risco previamente hospitalizadas na instituição.

Encontramos entre as espécies de *Candida* spp., a *Candida albicans* respondendo por 50% das amostras avaliadas (46), seguido pela *C. parapsilosis* responsável por 26% das amostras (24) e pela *C.tropicalis* por 16% (15). Estes resultados são confirmados por estudos realizados por Stamos e Rowley (1995) e MacDonald et al (1998) que avaliaram, respectivamente, 70 e 26 episódios de candidemia em população pediátrica, sendo a *C. albicans* o patógeno mais

freqüente. Nos pacientes pediátricos, particularmente em prematuros, a espécie não-*albicans* mais prevalente descrita por Tortorano et al (2002) foi a *C. parapsilosis.*

A ocorrência significativa de infecção por espécie de *Candida* não-*albicans* vêm sendo relatada por diversos autores que estudam a casuística de candidemia em hospitais terciários dos EUA, Canadá, Europa e América Latina. (Pfaller et al, 1999; Pfaller et al, 2001; Cuenca-Estrella et al, 2002; Hsueh et al, 2002; Viudes et al, 2002; Hajjeh et, 2004; Tortarano et al, 2002).

Dados do programa de vigilância internacional SENTRY descritos por Pfaller et al (2001), mostraram a *C. parapsilosis* como o segundo agente mais documentado na América latina (25%), Canadá (16%) e Europa (19%). Entretanto, nos EUA, o segundo agente mais documentado foi a *C. glabrata* (21%). A *C. parapsilosis* também tem sido descrita como o segundo ou terceiro agente, depois da *C. albicans*, mais freqüentemente isolado nos casos de candidemia dos hospitais no Brasil e da América Latina (Colombo et al, 1999; Colombo et al 2003; Godoy et al, 2003).

Entre a população pediátrica, estudos descrevem a *C. parapsilosis* como a mais prevalente entre as espécies não-*albicans,* inclusive nos EUA. (Stamos e Rowley,1995; Mac Donald et al 1998; Pacheco-Rios et al, 1997). Muitos investigadores têm sugerido que a alta prevalência de *C. parapsilosis* em crianças pode ser reflexo do uso sistemático de cateteres intravasculares, do uso de nutrição parenteral total, de infusão de soluções contaminadas (Pfaller, 1995) e de

transmissão através das mãos dos profissionais de saúde, incluindo a equipe de enfermagem de unidades neonatais (Rangel-Frausto et al, 1999; Huang et al, 2000; Pfaller, 1996; Straubaugh et al, 1994).

A alta taxa de contaminação das mãos aliada à baixa taxa de higiene das mãos antes do contato com o paciente, torna a transmissão horizontal de C. *parapsilosis* em unidades neonatal altamente provável (Brown et al, 1996). O isolamento de C. *parapsilosis* também vem sendo descrito como associado ao uso de NPT e a presença do CVC. Estudos microbiológicos têm demonstrado que C. *parapsilosis* prolifera e adere melhor em material acrílico, em soluções contendo glicose e em solução de NPT do que outras *espécies* de *Candida* spp. (Weens et al, 1987, Levy et al, 1998). Esta associação pode explicar a alta incidência de C. *parapsilosis*, bem como o fato de CVC e NPT aparecerem como fatores significantes para mortalidade no presente estudo.

Estudo comparativo entre os agentes isolados em UTI e outras unidades hospitalares, não evidenciou qualquer diferença significativa na distribuição das espécies de *Candida* spp. (Leone et al, 2003). A incidência de candidemia vem sendo descrita como aumentada em UTIs. Para justificar tal fato, Vincent et al (1998) relataram que os pacientes internados nessas unidades são submetidos a um grande número de intervenções terapêuticas e de suporte que interferem em seus mecanismos de defesa e na barreira normal contra a entrada de microrganismos; relacionaram, também, os principais procedimentos invasivos em UTIs aos quais estes pacientes são submetidos: ventilação mecânica, uso de cateter venoso central, uso de antibioticoterapia de amplo espectro, nutrição parenteral total, e múltiplas transfusões de sangue.

Estudos realizados por Goldani e Mário (2003) e Fraser et al (1992), descrevem respectivamente que, 52% dos pacientes estavam internados em UTIs de pediatria e adulto, e 62,2% dos pacientes encontravam-se internados em unidades de terapia intensiva. Nossa casuística não corresponde aos dados apresentados uma vez que, a maioria (51%) dos pacientes com candidemia estava em enfermarias de clínica médica e cirúrgica e apenas 16% e 15%, respectivamente, em unidades de terapia intensiva e hemato/oncológicas. Estudo mais recente reporta que 33% dos pacientes com candidemia eram de UTI, e suporta a idéia de que candidemia não é exclusivamente associada com o cuidado crítico (Almirante et al, 2005).

Segundo Colombo et al (1999) que também encontraram dados divergentes dos estudos descritos, tal situação pode ser reflexo da discrepância entre o número de leitos disponíveis em unidades de cuidados intensivos em hospitais terciários de ensino e as necessidades atuais dos pacientes, como também a utilização de diferentes critérios de admissão em UTIs nos diferentes hospitais terciários. A hipótese de colonização prévia pelo agente por contaminação exógena através das mãos dos profissionais de saúde, deve ser considerada para justificar o alto índice de candidemia em enfermarias. Uma das limitações do presente estudo, foi não ter podido avaliar a gravidade dos pacientes, a fim de obter um quadro mais fidedigno da realidade.

O tempo médio de 29 dias entre a data de internação e a coleta da hemocultura, encontrado no estudo, foi maior ao encontrado por Kao et al (1999) que descrevem a média de duração de hospitalização antes do diagnós

O tempo médio de 1,7 dias para o início do tratamento, após a coleta da hemocultura, foi semelhante ao reportado por Viudes et al (2002) e um pouco menor aos 2,9 dias reportado por Ben-Abrahan et al (2004). Considerando as altas taxas de mortalidade associadas à cultura positiva por *Candida* spp., a introdução imediata de terapia antifúngica assim que houver identificação da candidemia, é extremamente

similar ao nosso foi descrito por Pacheco-Rios et al (1997) que encontraram taxa de mortalidade de 46,5%, em estudo realizado em Hospital Infantil do México.

A relação entre o total de cepas isoladas do mesmo agente e a mortalidade foram parecidas entre a *C. albicans* e *C. parapsilosis*, respectivamente de 41,6% (26/20) e 43,4% (14/10). A maior taxa de mortalidade encontrada no estudo foi associada a *C. tropicalis*, 66,6% (15/10). Entretanto, na análise univariada não foi encontrada qualquer correlação significativa entre a espécies de *Candida* spp e a evolução do paciente. Dados similares foram descritos por Gudlaugsson et al (2003), que descreveram taxas de mortalidade de 62% para C. *albicans*, 50% para C. *glabrata*, 46% para C. *parapsilosis* e 70% para C. *tropicalis.* Estudos experimentais demonstram que a *C. albicans* é mais virulenta do que a *C. glabrata* ou *C. parapsilosis* (Wingard, 1995; Louria et al, 1996; Wingard et al, 1982). A *C. tropicalis* se mostra menos virulenta que a *C. albicans* em modelo animal, mas está associada com mortalidade mais alta quando comparada a *C. albicans* (Krcmery e Barnest, 2002).

Dentre os diversos fatores associados com maior risco de desenvolvimento de candidemia relatados na literatura, são listados a presença de cateter venoso central, antimicrobianos, nutrição parenteral total, cateterização urinária, cirurgia (em especial, abdominal), uso de corticosteróides, quimioterapia e hemodiálise (Wey et al, 1989; Fraser et al, 1992; Karlowsky et al, 1997; MacDonald et al, 1998; Verduyn – Lunel et al, 1999; Tortorano et al, 2002). Em nossa casuística, a análise univariada dos fatores de risco para mortalidade mostrou o uso do CVC, assim como a permanência do mesmo na vigência da candidemia, o uso de NPT, de antagonistas de H2, o uso prévio de antibiótico e o sangramento gastrintestinal como fatores estatisticamente significantes para a mortalidade.

O uso de cateter venoso central (longa ou curta permanência) de acordo com os dados de Wey et al (1989), aumenta o risco para o desenvolvimento de candidemia em cerca de sete vezes, e conforme os dados do NNIS (Beck – Sagué e Jarvis, 1993) este risco é aumentado em três vezes. Embora a remoção do CVC em pacientes com candidemia tem sido questionada por alguns estudiosos, como Edwards et al (1997), os resultados de muitos estudos, incluindo os acima citados, sugerem que a remoção

do cateter está associada com uma melhor evolução dos pacientes (Nguyen et al, 1995; Dato e Dajani, 1990; Lecciones et al, 1992 Luzzati et al, 2000; Zaoutis et al, 2004). Na análise de regressão logística do presente estudo, a manutenção do CVC na vigência da candidemia também mostrou significância, aumentando o risco para mortalidade em 11,46 vezes (OR= 11,46; $IC_{95\%}$ = 3,18- 41,26). Dados similares foram descritos por Nucci et al (1998) que reportaram em um grupo de 75 pacientes, a permanência do cateter como variável independente para o óbito (OR= 10,3; p<.0001).

Eppes et al (1989) relatam alguns estudos que avaliam os resultados do tratamento sem a remoção do cateter venoso central, os quais demonstram que a infecção pode ser erradicada na presença do cateter. Entretanto, os autores enfatizam que estes estudos estão relacionados principalmente as infecções bacterianas, e em geral incluem um pequeno número de pacientes com infecção por *Candida* spp. Os mesmos sustentam a importância de juntamente com a remoção do cateter, iniciar imediata terapia antifúngica. Tais medidas preventivas para a mortalidade, também são descritas por Almirante et al (2005).

O uso de antagonistas de H2 na análise de regressão logística, também foi fator de risco independente associado à mortalidade (OR= 2,64; $IC_{95\%}$ = 1,00-7,01). Segundo estudo de revisão publicado por Moreira (2005), uma das estratégias para a prevenção de sepse fúngica nos recém-nascidos é evitar o uso de bloqueadores de H2, uma vez que modificam do pH gástrico favorecendo a colonização fúngica.

Em relação ao uso de antibiótico prévio, que mostrou significância na análise univariada, Samonis et al (1993), descrevem um acréscimo na colonização do trato gastrintestinal por espécies de *Candida* spp. e, conseqüentemente, aumento no risco de infecção fúngica.

O uso de NPT, que apareceu na análise univariada como fator para mortalidade, também foi descrita por MacDonald et al (1998) como fator independente de risco para candidemia.

Na segunda análise do estudo, consistiu em avaliar os fatores associados à mortalidade em sete dias, sendo que 17 pacientes morreram neste período. Na análise univariada, a instituição do tratamento aparece como significante para a evolução do óbito em sete dias. A realização do tratamento, na regressão logística, mostrou diminuir a chance de óbito em até sete dias em 72%. Vários pesquisadores, além dos já citados anteriormente, têm demonstrado a importância do tratamento precoce da candidemia, assim que a cultura positiva para candidemia for identificada pela primeira vez (Pacheco-Rios et al,1997; Ben-Abraham et al, 2004).

Os dados do presente estudo mostram que a candidemia entre crianças em um hospital terciário, em muitos aspectos é similar aos estudos realizados com crianças, e que também distingue da população adulta. Portanto, reforçam a necessidade da realização de estudos de vigilância epidemiológica, a fim de conhecer a epidemiologia, os fatores predisponentes e instituir medidas de prevenção e controle destas infecções.

A adoção de medidas de prevenção e controle mostra-se mais efetiva na diminuição de mortalidade do que a instituição de medidas terapêuticas, quando a infecção já está instalada.

Segundo Wenzel (1995) a alta incidência de candidemia hospitalar, embora impressionante, tem sido questionada quanto suas implicações clínicas reais. Isto se deve ao fato da candidemia, geralmente, ocorrer em pessoas muito doentes as quais provavelmente morrerão em conseqüência de suas próprias doenças de base. Esta observação levanta a questão do quanto à morbidade e a mortalidade são diretamente atribuídas a candidemia ou às doenças de base dos pacientes.

Para melhor avaliarmos a influência dos fatores de risco para mortalidade neste estudo, mortalidade relacionada a candidemia, foi definida como a morte em até sete dias da coleta da hemocultura positiva. Esta definição foi usada por Armenian et al (2004) em estudo que avaliou os fatores de risco para mortalidade resultante das infecções da corrente sanguínea em uma UTI pediátrica.

Zaoutis et al (2005) relatam que a mortalidade atribuída a candidemia é substancial tanto em adultos quanto em crianças, e sugerem que nesta população uma vida a cada 10 crianças ou uma vida a cada sete adultos pode ser salva, sempre que houver prevenção da candidemia.

Através das análises do presente estudo, podemos afirmar que iniciar o tratamento precocemente na suspeita de infecção da corrente sanguinea por *Candida* spp. e retirar o cateter venoso central na vigência da infecção, são procedimentos importantes na prevenção da mortalidade infantil.

6. CONCLUSÃO

- A taxa de incidência de candidemia na população pediátrica foi de 2,8 casos por 1.000 admissões ou de 0,36 casos por 1.000 pacientes-dia.

- Metade dos casos de candidemia foi representada por *Candida* não-*albicans*, com predomínio da *C. parapsilosis*.

- A taxa de mortalidade entre crianças com candidemia foi de 46,7%.

- As variáveis associadas ao óbito foram: a manutenção do cateter venoso central após o episódio de candidemia e o uso de antagonista de H2

- A valorização da terapêutica é significativa na mortalidade relacionada a candidemia entre crianças.

7. ANEXOS

ANEXO 1

FICHA CLÍNICA - PROTOCOLO CANDIDEMIAS

I – IDENTIFICAÇÃO
Nome:_____ REGISTRO: _____

Sexo: ☐ M ☐ F Data de nascimento:____/____/_____

Data da coleta da primeira hemocultura positiva: ____/____/_____

Idade na época da fungemia _____(em meses)

II – HISTÓRIA MÉDICA

Doença de base: ☐ não ☐ sim ____ Qual? _____

	(código)		
1- Cancer	☐	6- Desnutrição	☐
2- Prematuridade	☐	7- Ins.renal crônica	☐
3- Diabetes	☐	8- Trauma	☐
4- Doença gastrintestinal	☐	9- Cirrose	☐
5- AIDS	☐	10- Outro	☐

(doença por extenso)
_____

Data da internação: ____/____/_____ Motivo:_____

Unidade de internação ____ Por extenso _____
(código)

1- UTI neonatal	2- UTI pediátrica	3- UTI adulto
4- Pronto socorro	5- Enfermaria de clínica	
6- Enf. cirúgica	7- Enf. pediatria	8- Hemato/Onco
9- GRAAC	10- outros	

É pós-operatório? _____ Se é pós-operatório, é cirurgia no tubo digestivo? _____

III- DADOS CLÍNICOS (presentes no momento da hemocultura positiva)

Febre ☐ Hipotemia ☐ Hipotensão ☐
Evidência de Localização Profunda ☐
(presente no momento da hemocultura positiva ou durante a evolução da fungemia)
Onde?_____
Como documentou?_____
Infecção hospitalar durante a hospitalização**:** ☐ não ☐ sim
Qual:_____ data: _____/_____/_____

IV- FATORES DE RISCO

Neutropenia: (últimos 30 dias) ☐ não ☐ sim: < 100 ☐
100-500 ☐
500-1000 ☐

Uso Prévio de Antibióticos: (últimos 30 dias) ☐ não ☐ sim:
Número de antibióticos administrados neste período _____ Total dias
Antibiótico 1 _____ data inicio ___/___/____ data suspensão ___/___/____ _____
Antibiótico 2 _____ data inicio ___/___/____ data suspensão ___/___/____ _____
Antibiótico 3 _____ data inicio ___/___/____ data suspensão ___/___/____ _____
Antibiótico 4 _____ data inicio ___/___/____ data suspensão ___/___/____ _____
Antibiótico 5 _____ data inicio ___/___/____ data suspensão ___/___/____ _____
Antibiótico 6 _____ data inicio ___/___/____ data suspensão ___/___/____ _____
Antibiótico 7 _____ data inicio ___/___/____ data suspensão ___/___/____ _____

Uso Prévio de Antifúngicos: (últimos 15 dias) ☐ não ☐ sim:
Qual? 1 _____ data início ___/___/_____ data suspensão ___/___/_____

Hemoculturas positivas para outros microrganismos: (últimos 15 dias) ☐ não ☐ sim:
Data __/__/_____ Germe _____

Isolamentos de *Candida* em outros sítios: (últimos 15 dias) ☐ não ☐ sim:
Local _____Data __/__/_____

Cateter Venoso Central: (dos últimos 15 dias até o fim do tratamento) ☐ não ☐ sim

1. Cat. Tipo:_____ ☐ longa dur. ☐ curta dur.- D. entr.___/___/____ data saída:____/___/___
2. Cat. Tipo:_____ ☐ longa dur. ☐ curta dur.- D. entr.___/___/____ data saída:____/___/___
3. Cat. Tipo:_____ ☐ longa dur. ☐ curta dur.- D. entr.___/___/____ data saída:____/___/___

Sonda de Folley: (últimos 15 dias) ☐ não ☐ sim

Entubação traqueal: (últimos 15 dias) ☐ não ☐ sim

Drenos: (últimos 15 dias) Local _____ ☐ não ☐ sim

Nutrição Parenteral: (últimos 15 dias) ☐ não ☐ sim

Corticosteróide (últimos 30 dias até o fim do tratamento) ☐ não ☐ sim

Quimioterapia: (últimos 30 dias) ☐ não ☐ sim

Antiácido: (últimos 15 dias) ☐ não ☐ sim

Antagonista H2: (últimos 15 dias) ☐ não ☐ sim

Hemodiálise: (últimos 15 dias) ☐ não ☐ sim
Diálise peritoneal: (últimos 15 dias) ☐ não ☐ sim

Cirurgia: (últimos 15 dias) ☐ não ☐ sim

Tipo de cirurgia _____ Data ___/___/_____

_____ Data ___/___/_____

_____ Data ___/___/_____

Sangramento gastrintestinal: (últimos 15 dias) ☐ não ☐ sim

Íleo: (últimos 15 dias) ☐ não ☐ sim

Hospitalização prévia: (últimos 15 dias) ☐ não ☐ sim

Recém- nascido: ☐ não ☐ sim IG(semanas): _____

Apgar:_____ Peso ao nascimento:_____

Tipo de Parto:_____ Cateter Umbilical: ☐ não ☐ sim Duração (dias):_____

V – DADOS MICROBIOLÓGICOS

Espécie(s) Isolada(s) no sangue:_____

1 *Candida albicans* 2 *C. glabrata* 3 *C. tropicalis*
4 *C. lusitaniae* 5 *C. parapsilosis* 6 *C. guilliermondii*
7 *Candida* spp. 8 *C. krusei*

VI – MEDIDAS TERAPÊUTICAS

O paciente foi tratado ? ☐ não ☐ sim
Se não foi, explique o motivo _____

Anfotericina B? ☐ não ☐ sim
Data início ___/___/_____ Data fim ____/____/_____
Tipo de anfo B _____
1- Fungizon em glicose 5% 2- Fungizon em lipídeo
3- AmBisome 4- Amphocil

Azólico? ☐ não ☐ sim
Data início ____/____/_____ Data fim ____/____/_____
Qual azólico? ____
1- Fluconazol 2- Itraconazol cápsula ou solução oral
3- Itraconazol IV 4- Cetoconazol
5- Voriconazol
Outro antifúngico _____
Data início ____/____/_____ Data fim ____/_____/_____ Dose diária _____ mg

Retirada do C.V.C.: ☐ não ☐ sim Data: ___/___/___
Se não retirou cateter, por que? _____
Trocou CVC? ☐ não ☐ sim Data: ___/___/___

VII – EVOLUÇÃO
Complicações:

Endoftalmite: ☐ não ☐ sim
Coleções: ☐ não ☐ sim
Osteomielite: : ☐ não ☐ sim
Sepse: : ☐ não ☐ sim

Óbito: ☐ não ☐ sim Data: ____/____/____ Causa:_____
Possível Relação com Candidemia: ☐ não ☐ sim

Alta: ☐ não ☐ sim Data: ____/____/____

Destino: Residência: ☐`não ☐ sim
Transferência: ☐ não ☐ sim Local:_____

Data de preenchimento da ficha: ____/___/____

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, Raad I, Pinzcowski H, Vartivaria S. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. Clin Infect Dis 1997; 24(6): 1122-1128.

Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF, Gianotti L, Peck MD, Dunn DL, Pyles T, Childress CP, Ash SK. The process of microbial translocation. Ann Surg 1990; 212(4): 496-512.

Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, Mensa J, Sanches F, Ayats J, Gimenez M, Saballs P, Fridkin SK, Morgan J, Rodriguez-Tudela JL, Warnock DW, Pahissa A, and the Barcelona Candidemia Project Study Group. J Clin Microbiol 2005; 43(4): 1829-1835.

Armenian SH, Singh J, Arrieta AC. Risk factors for mortality resulting from bloodstream infections in a pediatric intensive care unit. Pediatr Infect Dis J 2005; 24(4): 309-314.

Ashkenazi S, Leibovici L, Samra Z, Konisberger H, Drucker M. Risk factors for mortality due bacteremia and fungemia in childhood. Clin Infect Dis 1992; 14: 945-951.

Barnejee SN, Emori TG, Culver Dh, Gaynes RP, Jarvis WR, Horan T, Edwards JR, Tolson J, Henderson T, Martone WJ. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States. Am J Med 1991; 91:86-89.

Beck-Sagué C, Jarvis WR, and the National Nosocomial Infections Surveillance System. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. J Infect Dis 1993; 167(5):1247-1251.

Ben-Abraham R, Keller N, Teodorovitch N, Barzilai A, Harel R, Barzilay Z, Paret G. Predictors of adverse outcome from candidal infection in a terciary care hospital. J Infect 2004; 49:317-323.

Betremiex P, Chevrier S, Quindos G, Sullivan D, Polonelli L, Guiguen C. Use of DNA fingerpriting and biotyping methods to study a *Candida albicans* outbreak in a neonatal intensive care unit. Pediatr Infect Dis J 1994; 13(10):899-905.

Bross J, Talbot GH, Maislin G, Hurwitz S, Strom BL. Risk factors for nosocomial candidemia: a case - control study in adults without leukemia. Am J Med 1989; 87(6): 614-620.

Brown J, Froese-Fretz A, Luckey D, Todd JK. High rate of hand contamination and low rate of hand-washing before infant contact in a neonatal intensive care unit. Pediatr Infect Dis J 1996; 15:908-10.

Bryce EA, Roberts FJ, Sekhon, AS, Coldman, AJ. Yeast in blood cultures. Evaluation of factors influencing outcome. Diagn Microbiol Infect Dis 1992; 15(3): 233-237.

Centers for Disease Control and Prevention. Monitoring hospital acquired infections to promote patient safety. United States, 1990-1999. Morb Mort Wkly Rep 2000; 49: 149-153.

Cole GT, Halawa AA, Anaissie EJ. The role of the gastrointestinal tract in the hematogeneous candidiasis: from the laboratory to the bedside. Clin Infect Dis 1996; 22(Suppl 2): S73-88.

Colombo AL, Nucci M, Salomão, R, Branchini MLM, Richtmann R, Derossi A, Wey S. High rate of non-*albicans* candidemia in brazilian tertiary care hospitals. Diagn Microbiol Infect Dis 1999; 34(4): 281-286.

Colombo AL e Guimarães T. Epidemiologia das infecções hematogênicas por *Candida* spp. Rev Soc Bras Med Trop 2003; 36(5): 599-607.

Colombo AL, Nakagawa Z, Valdetaro F, Branchini MLM, Kussano EJU, Nucci M. Susceptibility profile of 200 bloodstream isolates of *Candida* spp. collected from Brazilian terciary care hospitals. Med Mycol 2003; 41:235-239.

Cuenca-Estrella M, Rodero L, Garcia-Effron G, Rodrigues-Tudella JL. Antifungal susceptibilities of *Candida* spp. Isolated from blood in Spain and Argentina, 1996-1999. J Antimicrob Chemother 2002; 49:981-987.

Dato VM, Dajani AS. Candidemia in children with central venous catheters: role of catheter removal and amphotericin B therapy. Pediatr Infect Dis J 1990; 9:309-314.

Dignani MC, Solomkin JS, Anaisse E. Candida. In: Anaissie E, McGinnis MR, Pfaller MA , editores. Medical Mycology. Philadelphia: Churchill Livigstone, 2003; p. 195-239.

Donowitz LG and Hendley JO. Short-course Amphotericin B therapy for candidemia in pediatric patients. Pediatrics 1995; 95(6):888-891

Edmond MB, Wallace SE, McClish M, Pfaller A, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodestream infections in United States hospitals: a three-year analysis. Clin Infect Dis 1999; 29: 239-244.

Edwards J. Candida species. In: Mandell G I; Douglas RG, Bennett JE, editores. Principles and Practice of Infectious Diseases. New York: Churchill Livinstone, 1995. p.2289-2306.

Edwards JE, Bodey GP, Bowden RA, Büchner T, de Pauw BE, Filler SG, et al. International conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections. Clin Infect Dis 1997; 25:43-59.

Eppes SC, Troutman JL, Gutman LT. Outcome of treatment of candidemia in children whose central catheters were removed or retained. Pediatr Infect Dis J 1989; 8(2):99-104.

Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storfer S, Medoff G, Dunagan WC. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology , risk factors, and predictors of mortality. Clin Infect Dis 1992;15(3): 414-421.

Godoy P, Tiraboschi IN, Severo LC, Bustamante B, Calvo B, Almeida LP, Matta DA, Colombo AL. Species distribution and antifungal susceptibility profile of *Candida* spp. bloodstream isolates from Latin American hospitals. Mem Inst Oswaldo Cruz 2003; 98(3): 401-405.

Goldani LZ, Mário PSS. *Candida tropicalis* in a tertiary care hospital. J Infect 2003; 46(3): 155-160.

Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Berg JV, Hu J, Messer S, Herwaldt L, Pfaller M, Diekema D. Attributable mortality of nososcomial candidemia, revisited. Clin Infect Dis 2003; 37: 1172-1177.

Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, Lyion GM, Arthington-Skaggs BA, Mirza SA, Phelan M, Morgan J, Lee-Yang W, Ciblak MA, Benjamin LE, Sanza LT, Huie S, Yeo SF, Brandt ME, Warnock DW. Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. J Clin Microbiol 2004; 42(4):1519-1527.

Hsueh PR, Teng LJ, Yang PC, Ho SW, and Luh KT. Emergence of nosocomial candidemia at a teaching hospital in Taiwan from 1981 to 2000: Incresead susceptibility of *Candida* species to fluconazole. Microb Drug Resist 2002; 8:311-319.

Huang YC, Lin RI, Chou YH, Kuo CY, Yang PH, Hsieh WS. Candidaemia in special care nurseries: comparison of *albicans* and *parapsilosis* infection. J Infect 2000; 40:171.

Johnson EM, Davey KG, Szekely A, Warnock DW. Itraconazole susceptibilities of fluconazole susceptible and resistant isolates of five *Candida* species. J Antimicrob Chemother 1995; 36(5): 787-793.

Kao AS, Brandt ME, Pruitt WR, Conn LA, Perkins BA, Stephens DS, Baughman WS, Reingold AL, Rothrock GA, Pfaller MA, Pinner RW, Hajjeh RA. The epidemiology of candidemia in two United States Cities: results of a population-based active surveillance. Clin Infect Dis 1999; 29(5): 1164-1170.

Karlowsky JA, Zhanel GG, Klym KA, Hobam DJ, Kabani AM. Candidemia in Canadian Tertiary Care Hospital from 1976 a 1996. Diagn Microbiol Infect Dis 1997; 29(1): 5-9.
Kossoff EH, Buescher ES, Karlowicz MG . Candidemia in a neonatal intensive care unit: trends during fifteen years and clinical features of 111 cases. Pediatr Infect Dis J 1998; 17(6): 504-508.

Krcmery V e Barnes AJ. Non-*albicans Candida* spp. Causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. J Infect 2002; 50:243-260.

Krishna R, Aum D, Lowder CY, Gordon SM, Adal KA, Hall G. Should all patients with candidemia have an ophthalmic examination to rule on ocular candidiasis. Eye 2000; 14(Pt 1):30-34.

Lecciones JA, Lee JW, Navarro EE, Witebsky FG, Marshall D, Steinberg SM, et al. Vascular catheter-associated fungemia in patients with cancer: analysis of 155 episodes. Clin Infect Dis 1992; 14:875-883.

Leone M, Albanèse J, Antonini F, Michel-Nguyen A, Blanc-Bimar C, Martin C. Long-term epidemilogical survey of *Candida* species: comparison of isolates found in a intensive care unit and in conventional wards. J Hosp Infect 2003; 55;169-174.

Levin AS, Costa SF, Mussi NS, Basso M, Sinto SI, Machado C, Schreiber AZ, Barone AA, Branchini MLM. Diagn Microbiol Infect Dis 1998; 30:243-249.

Levy I, Rubin LG, Vasishtha S, Tucci V, Sood SK. Emergence of C*andida parapsilosis* as the predominant species causing candidemia in children. Clin Infect Dis 1998; 26: 1086-1088.

Louria DB, Buse M, Brayton RG, Finkel G. The patogenesis of *C. tropicalis* infections in mice. Sabouraudia 1996; 5(1): 14-25.

Lunel FMV, Meis JFGM, Voss A. Nosocomial Fungal Infections: Candidemia. Diagn Microbiol Infect Dis 1999; 34:213-220.

Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L, Soldani F, Bellino S, Solbiati M, Danzi MC, Vento S, Todeschini G, Vivenza C, Concia E. Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an italian tertiary care hospital. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000; 19:602-607.

MacDonald L, Baker C, Chenoweth C. Risk factors for candidemia in a children´s hospital. Clin Infect Dis 1998; 26(3): 642-645.

Moreira ME. Controvérsias a respeito da sepse fúngica no pré-termo extremo: profilaxia e esquemas terapêuticos. J Pediatr (Rio de J) 2005; 81(1 Supl):S52-S58.

Nguyen MH, Peacock JE, Tanner DC, Morris AJ, Nguyen ML, Snydman DR, et al. Therapeutic approaches in patients with candidemia. Arch Intern Med 1995; 155:2429-2435.

Nguyen MH, Peacock JE, Morris AJ, Tanner DC, Nguyen ML, Snydman DR, Wagener MM, Rinaldi MG, Yu VL. The changing face of candidemia: emergence of non-*Candida albicans* species and antifungal resistance. Am J Med 1996; 100:617-623.

Nucci M, Silveira MI, Spector N, Silveira F, Velasco E, Martins CA, Derossi A, Colombo AL, Pulcheri W. Fungemia in cancer patients in Brazil: Predominance of non-albicans species. Mycopathologia 1998a; 141(2): 65-68.

Nucci M, Colombo AL, Silveira F, Richtmann R, Salomão R, Branchini ML, Spector N. Risk factors for death in patients with candidemia. Infect Control Hosp Epidemiol 1998b; 19(11):846-50.

Pacheco-Rios A, Avila-Figueroa C, Nobrigot-Kleinman D, Santos JI. Mortality associated with systemic candidiasis in children. Arch Med Res 1997; 28(2): 229-232.

Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, Kauffman CA, Hyslop N, Mangino JE, Chapman S, Horowitz HW, Edwards JE, Dismukes WE, for the NIAID Mycoses Study Group. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. Clin Infect Dis 2003; 37:634-643.

Pfaller MA, Wenzel R. Impact of the changing epidemiology of fungal infections in the 1990s. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992; 11(4): 287-291.

Pfaller, MA. Epidemiology and control of fungal infections. Clin Infect Dis 1994; 19 (S1): S8-S13.

Pfaller MA. Epidemiology of candidiasis. Journal of Hospital Infection 1995; 30 (supplement): 329-338.

Pfaller MA. Nosocomial candidiasis: emerging species, reservoirs, and modes of transmission. Clin Infect Dis 1996; 22 (suppl 2): S 89-94.

Pfaller MA, Jones RN, Messer SA, Edmond MB, Wenzel RP. National surveillance of nosocomial boodstream infection due to species of *Candida* other than *Candida albicans*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE program. Diagn Microbiol Infect Dis 1998; 30: 121-129.

Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Fluit AC, Verhoef J, Sader H, Messer S, Houston A, Coffman S, Hollis RJ. International surveillance of blood stream infectious due to Candida species in European SENTRY Program: species distribution and antifungal susceptibility including the investigational triazole and echinocandian agents. SENTRY Participant Group (Europe). Diagn Microbiol Infect Dis 1999; 35(1): 19-25.

Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader H, Messer S, Houston A, Coffman S, Hollis RJ. Bloodstream infections due to *Candida* epecies: SENTRY antimicrobial surveillance program in North America and Latin America. Antimicrob Agents and Chemother 2000; 44(3): 747-51.

Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Sader HS, Fluit AC, Hollis RJ, Messer SA, and SENTRY Participantes Group. International surveillance of bloodstream infections due to C*andida* species: frequency of ocurrence and in vitro susceptibilities to flucanazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collect from 1997 through 1999 in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. J Clin Microbiol 2001; 39:3254-3259.

Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Messer AS, Hollis RJ and the SENTRY participants group. Trends in antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from pediatric an adult patients with bloodstream infections: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 to 2000. J Clin Microbiol 2002; 40(3): 852-856.

Rangel-Frausto MS, Wiblin ST, Blumberg HM, Saiman L, Patterson J, Rinaldi M, Pfaller M, Edwards JE, Jarvis W, Dawsin J, Wenzel RP, and the NEMIS Study Group. National epidemiology of mycoses survey (NEMIS): variations in rates of bloodstream infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. Clin Infect Dis 1999; 29:253-258.

Rowen JL e Tate JM. Management of neonatal candidiasis. Pediatr Infect Dis J 1998; 17(11):1007-11.

Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, Dawson J, Blumberg HM, Patterson JE, Rinaldi M, Edwards JE, Wenzel RP, Jarvis W, and the National

Epidemiology of Mycosis Survey Study Group. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. Pediatric Infect Dis 2000; 19 (4): 319-324.

Samonis G, Gika A, Anaissie EJ, Vrentzos G, maraki S, Tselentis Y, Bodey G. Prospective evaluation of effects of broad-spectrum antibiotics on gastrointestinal yeast colonization of humans. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37(1): 51-53.

Schelenz S, Gransden WR. Candidaemia in a London teaching hospital: analysis of 128 cases over a 7-year period. Mycoses 2003; 46:390-396.

Stamos JK and Rowley AH. Candidemia in a pediatric population. Clin Infect Dis 1995; 20: 571-575.

St-Germain G, Laverdière M, Pelletier R, Bourgault AM, Libman M, Lemieux C, Noel G. Prevalence and antifungal susceptibility of 442 *Candida* isolates from blood and other normally sterile sites: results of a 2 - Year (1996 to1998) Multicenter Surveillance Study in Quebec, Canada. J Clin Microbiol 2001; 39(3):949-953.

Straubaugh LJ, Sewell DL, Wark TT, Pfaller MA, Heitzman T, Tjoelker R. High frequency of yeast carriage on hands of hospital personnel. J Clin Microbiol 1994; 32:2299-2300.

Tortorano AM, Biraghi E, Astolfi A, Ossi C, Tejano M, Farina C, Perin S, Bonaccorso C, Cavanna C, Raballo C, Grossi A., and European Confederation of Medical Mycology (ECMM). Prospective survey of candidemia: report from one Italian region. J Hosp Infect 2002; 51(4): 297-304.

Turner RB, Donowits LG, Hendley O. Consequences of Candidemia for pediatric patients. AJDC 1985; 139: 178-180.

Vincent JL, Anaissie E, Bruining H, Demajo W, El-Ebiari M, Harber J, Hiramatsu Y, Nitemberg G, Nyström PO, Pittet D, Rogers T, Sandven P, Sganga G, Schaller MD,

Solomkin J. Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic *Candida* infection in a surgical patients under intensive care. Intensive Care Med 1998; 24(3): 206-216.

Viudes A, Permán J, Cánton E, Úbeda P, López-Ribot JL, Gobernado M. Candidemia ata a terciary-care hospital: Epidemiology, treatment, clinical outcome and risk factors for death. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 31:7767-7774.

Voss A, Kluytmans JAJW, Koeleman JGM, Spanjaard L, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Verbrugh HA, Vos MC, Weersink AYL, Hoogkamp-Korstanje JAA, Meis JFGM. Ocurrence of yeast bloodstream infections between 1987 and 1995 in five dutch university hospitals. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996; 15 (12):909-912.

Weems JJ,Chamberland ME, Ward, J, Willy M, Padhye AA, Solomon SL. *Candida parapsilosis* fungemia associated with parenteral nutrition and contaminated blood pressure transducers. J Clin Microbiol 1987: 25:1029-32.

Wenzel RP. Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality. Clin Infect Dis 1995; 20:1531-4.

Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital-acquired candidemia: the attributable mortality and excess lengh of stay. Arch Intern Med 1988; 148: 2642-5.
Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Risk factors for hospital-acquired candidemia: A matched case-control study. Arch Intern Med 1989; 149(10): 2349-2353.

Wingard JR, Dick JD, Merz WG, Sandford GR, Saral R, Burns WH. Differences in virulence of clinical isolates of *Candida tropicalis* and *Candida albicans* in mice. Infect Immun 1982*; 37(2): 833-836.*

Wingard JR. Importance of Candida species other than *C. albicans* as pathogens in oncology patients. Clin Infect Dis 1995; 20(1):115-125.

Wisplinghoff H, Bischoff T, Talent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: Analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis 2004; 39:309-317.

Yamamura DLR, Rotstein C, Nicolle LE, Loannou S. Candidemia at selected Canadian sites: results from the fungal disease registry, 1992-1994. Can med Assoc J 1999; 160(4): 493-498.

Zaoutis TE, Greves HM, Lautenbach E, Bilker WB, Coffin SE. Risk factors for disseminated candidiasis in children with candidemia. Pediatr Infect Dis J 2004; 23(7): 635-641.

Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. Clin Infect Dis 2005; 41:1232-9.

ABSTRACT

Objectives: The objective of this study was to determine the incidence of hospital candidemia among the pediatric population and to investigate factors related to mortality rates.

Methods: Retrospective cohort study of children between 0 and 17 years old with candidemia, attending the pediatric units of Hospital São Paulo (HSP) – Universidade Federal de São Paulo between November 1994 and October 2002. Patients were selected from records that included all cases of candidemia during that period. The study was divided two types of analyses: Analysis 1 – comparison of variables associate to mortality among patients who were discharged or died; Analysis 2 – comparison of variables related to mortality among patients who died within seven days after the candidemia episode and those who survived. Blood for hemocultures was aseptically collected and sent to the HSP central laboratory for identification of the type and species of microorganism. Samples were then sent to the Laboratório Especial de Micologia (LEMI) for confirmation of the species. Clinical and epidemiological information was obtained through medical records and filling of standard clinical forms.

Results: A total of 92 candidemia patients were evaluated. The incidence rate was 2.8 cases in 1,000 admission, or 0.36 cases/1,000 patients/day. Thirteen (14%) of the patients were newborns, 46 (50%) were between one month and 2 years old, and 33 (36%) were between 2 and 17 years old. *Candida albicans* was identified in 50% (n=46) of the cases, and the remaining non-*albicans* cases included *C. parapsilosis* (26.1%), *C. tropicalis* (16.3%), *C. guilliermondii* (3.3%), *C. glabrata* (2.2%) and *C. krusei* (2.2%). Thirty-six patients (39% of the sample) had been admitted to a medical clinics unit, 14 (15,2%) to intensive care units, 14 (15.2%) to a hemato-oncologic unit and 28 to others units. Amphotericin B was administered to all 70 patients receiving treatment. Patients were hospitalized in average for 70 days (range 2 to 184 days, median 43 days). The overall mortality rate was 46.7%, and mortality during the first 7 days after the candidemia episode was 18.4%. Factors significantly associated to mortality in Analysis 1 were maintenance of a central venous catheter (OR= 11.46; $_{95\%}$CI = 3.18-41.26) and the use of a H2 antagonist (OR =2.64; $_{95\%}$CI = 1.00-7.01). Treatment of candidemia was shown as a protective factor in Analysis 2 (OR= 0.28; $_{95\%}$CI = 0.09-0.89).

Conclusions: The mortality rate due to candidemia was high among the children, indicating that preventive measures, such as removal of the central venous catheter when candidemia is detected, should be taken. The early treatment of candidemia is of fundamental importance to increase survival rates among the affected children.

Bibliografia consultada

Ferreira ABH, Dicionário Aurélio Básico de Língua Portuguesa. Nova Fronteira. Rio de Janeiro; 1988.

Hosmer, D.W. and Lemeshow, S. Applied Logistic Regression**.** New York: John Wiley &Sons, 1989.

Magalhães, MN e Lima, ACP. Noções de Probabilidade e Estatística**.** São Paulo: IME-USP, 2ª ed, 2000.

Rother ET, Braga MER. Como elaborar sua tese: estrutura e referências. São Paulo; 2001. 86p.