

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas



MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS

INFECCIOSAS

INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA

EVANDRO CHAGAS

EDWIGES MOTTA SANTOS

INFECCÕES FÚNGICAS INVASIVAS EM PACIENTES

HIV POSITIVOS CRITICAMENTE ENFERMOS:

um estudo prospectivo longitudinal - FungUTI

Rio de Janeiro

2015

**INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS EM PACIENTES
HIV POSITIVOS CRITICAMENTE ENFERMOS:**

um estudo prospectivo longitudinal - FungUTI

EDWIGES MOTTA SANTOS

Dissertação apresentada ao curso de pós-
graduação em pesquisa clínica em doenças
infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia
para obtenção de grau em mestre em ciências

Orientador: Dr. Andre Miguel Japiassú
Dr. Fernando Augusto Bozza

Rio de Janeiro

2015

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

S237 Santos, Edwiges Motta

Infecções fúngicas invasivas em pacientes HIV positivos criticamente enfermos: um estudo prospectivo longitudinal-FungUTI / Edwiges Motta Santos. – Rio de Janeiro, 2015.
xi, 97 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2015.

Bibliografia: f. 69-81.

1. Aids. 2. Sepsis. 3. Micose. 4. Unidade de terapia intensiva. I. Título.

CDD 616.96901

À minha família, alicerce;
aos amigos, alegria;
aos mestres, inspiração.

AGRADECIMENTOS:

Agradeço a todos que contribuíram e, de alguma forma, se dispuseram a ajudar na construção deste projeto.

Agradeço ao Andre Japiassú por me orientar verdadeiramente. Pela compreensão, clareza e sensatez ao longo do caminho.

Ao Fernando Bozza, por acreditar no projeto e estar um passo a frente. Sinto-me orgulhosa de participar deste grupo!

À equipe do CTI do IPEC por terem me ensinado muito. Pela contribuição durante este trabalho e pela formação desde o primeiro ano de residência.

À equipe do Laboratório de Micologia pelo apoio estrutural. Sem vocês o resultado não seria possível! Especialmente a Mônica, Marcos, Vitor e Fernando pela ajuda com o mundo dos fungos. Fernando, nossa colaboração apenas começou!

Ao Rodrigo Amancio, pela disponibilidade e por acreditar em mim desde os tempos de residente. Seus conselhos profissionais sempre me ajudaram.

À Mari Tuyama pelos puxões (literalmente!) e incentivos. Agradeço cada momento que passei com você!

À equipe do HSE, pela compreensão e pela força neste tempo de defesa.

Aos meus pacientes objeto e destino de tudo que foi produzido.

À minha mãe, meu pai e meu irmão que entendem a dedicação e as muitas ausências desde os tempos de faculdade. Nada disso seria possível sem vocês.

Aos Finamore e ao sindicato, família que tive a felicidade de ser acolhida.

Ao W. que fez tudo ser diferente...

RESUMO:

Dados relativos à Doença Fúngica Invasiva (DFI) são escassos na literatura. Nós conduzimos um estudo prospectivo, observacional, em pacientes HIV positivos na Unidade de Terapia Intensiva do INI/Fiocruz. Neste estudo, observamos 100 pacientes admitidos com diagnóstico de HIV e sepse no período de 2010 a 2014. Foram diagnosticadas 37 Doenças Fúngicas Invasivas em 34 pacientes. A DFI mais diagnosticada foi a histoplasmose (11), seguida pela pneumocistose (10) e pela criptococose (8). A pneumocistose foi a doença fúngica mais tratada. A candidemia invasiva mais isolada foi pela espécie *Candida tropicalis* (4 isolamentos de 5 amostras). Além disso, observamos 2 pacientes admitidos por choque séptico de foco cutâneo decorrente de lesões extensas causadas por esporotricose. A doença fúngica invasiva é letal, sendo fator independentemente associada à mortalidade na UTI, conjuntamente com idade e presença de sepse grave. São patologias que merecem investigação agressiva com métodos diagnósticos específicos, que devem ser realizados precocemente na admissão na UTI.

Palavras-chave: Aids, sepse, micoses, unidade de terapia intensiva.

ABSTRACT:

Information on invasive fungal disease (IFD) in critically ill Aids patients is limited. We conducted a prospective, single-center, observational, case series study of HIV- patients at the INI/FIOCRUZ intensive care unit (ICU). In this protocol we observed 100 HIV/Aids patients admitted with sepsis between 2010 and 2014. We diagnosed 37 invasive fungal diseases on 34 patients. IFD most diagnosed was histoplasmosis (11), followed by pneumocystosis (10) and cryptococcosis (8) cases. Invasive candidemias was due to *Candida tropicalis* (4 for 5). Two cases of invasive and disseminates sporotrichosis were diagnosed, both with sepsis and large skin lesions. Invasive fungal Disease is lethal and it is independently associated with ICU mortality, together with age and severe sepsis. These are pathologies that deserve aggressive investigation with specific diagnostic exams at the moment of ICU admission.

Keywords: AIDS, sepsis, mycoses, critical care.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACCP/SCCM/American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine

AIDS/*Acquired Immunodeficiency Syndrome*

CDC/*Centers for Disease Control and Prevention*

EORTC/MSG/European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group

FDA/Food and Drugs Administration

HAART/Highly Active Antiretroviral Therapy

HIV/Vírus da imunodeficiência Humana (Human Immunodeficiency virus)

IFI/Infecção Fúngica Invasiva

INI/Instituto Nacional de Infectologia

IRIS/Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome

LBA/Lavado Bronco-Alveolar

LCR/Líquido Cefalorraquidiano

LDH/desidrogenase láctica

LS/ limite superior

MS/Ministério da Saúde do Brasil

OMS/Organização Mundial da Saúde (WHO - *World Health Organization*)

PAM/Pressão arterial média

PAS/Pressão arterial sistólica

PCP/pneumonia causada pelo *Pneumocystis jirovecii*

PCR/Polymerase Chain Reaction

SAPS II/*Simplified Acute Physiologic Score II*

SDOM/Síndrome de Disfunção Orgânica Múltipla

SIRS/Systemic Inflammatory Response Syndrome

TB/Tuberculose

UTI/Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.1: Evolução da infecção pelo HIV	3
Quadro 1.1: Definições de Seps e Disfunção Orgânica	11
Quadro 1.2: Sinais incipientes da seps e	13
Quadro 1.3: Escore para diagnóstico de PCP, proposto por Smith e colaboradores, em 1992	24
Quadro 1.4: Resultado do escore e a probabilidade de PCP proposto por Smith e colaboradores, em 1992	25
Quadro 1.5: Escore para diagnóstico de PCP proposto por Maillet e colaboradores, em 2014	26
Quadro 1.6: Escore para diagnóstico de Aspergilose proposto pela EORTC/MSG, em 2008	31
Figura 4.1: Fluxograma	39
Gráfico 4.1: Frequência do Diagnóstico de Infecções Fúngicas Invasivas dos pacientes incluídos no estudo	48
Figura 4.2: Descrição de sítio de infecção e método utilizado na identificação de histoplasmose	50
Figura 4.3: Descrição de sítio de infecção e método utilizado na identificação de criptococose	54
Figura 4.4: Descrição de sítio de infecção e método utilizado na identificação de esporotricose	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1: Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes incluídos no estudo	41
Tabela 4.2: Comparação das características clínicas e epidemiológicas dos pacientes incluídos no estudo, segundo a presença de IFI diagnosticada.	43
Tabela 4.3: Comparação das características clínicas e epidemiológicas entre sobreviventes e não sobreviventes.	45
Tabela 4.4: Regressão linear para desfecho mortalidade na UTI	46
Tabela 4.5: Regressão linear para desfecho mortalidade hospitalar	47
Tabela 4.6: Resultado final do escore e a probabilidade de PCP na população de estudo, proposto por Smith e cols.	52
Tabela 4.7: Resultado final do escore e a probabilidade de PCP na população de estudo, proposto por Maillet e cols.	53
Tabela 4.8: Outras infecções isoladas durante internação na UTI	59

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 HIV: SITUAÇÃO GLOBAL E TENDÊNCIAS	1
1.2 A INFECÇÃO PELO HIV	2
1.2.1 Terapia antirretroviral de alta potência ou HAART	6
1.3 PACIENTES HIV POSITIVOS NA TERAPIA INTENSIVA	8
1.4 SEPSE	9
1.5 SEPSE EM PACIENTES HIV POSITIVOS	14
1.6 AS DOENÇAS FÚNGICAS INVASIVAS	15
1.7 AS DOENÇAS FÚNGICAS INVASIVAS NA UTI	16
1.8 AS DOENÇAS FÚNGICAS INVASIVAS E O HIV	17
1.8.1 As Doenças Fúngicas Invasivas específicas	18
1.8.1.1 Candidemia	18
1.8.1.2 Histoplasmose	21
1.8.1.3 Pneumocistose	22
1.8.1.4 Criptococose	27
1.8.1.5 Esporotricose	29
1.8.1.6 Aspergilose Invasiva	30
2 OBJETIVOS	33
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	33
3 MATERIAIS E MÉTODOS	34
3.1 ESCORE PROGNÓSTICO	35
3.2 EXAMES LABORATORIAIS UTILIZADOS PARA DIAGNÓSTICO DE INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS	35
3.3 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	37

3.4 ASPECTOS ÉTICOS	38
4 RESULTADOS	39
4.1 HISTOPLASMOSE	49
4.2 PNEUMOCISTOSE	51
4.3 CRIPTOCOLOSE	54
4.4 CANDIDEMIA INVASIVA	55
4.5 ESPOROTRICOSE	55
4.6 ASPERGILOSE	57
4.7 OUTRAS INFECÇÕES	58
5 DISCUSSÃO	60
6 CONCLUSÕES	68
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69
ANEXO 1: ESCORE PROGNÓSTICO SAPS II	82
APÊNDICE 1: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	83
APÊNDICE 2: ORÇAMENTO DETALHADO	85
APÊNDICE 3: CAPÍTULO PUBLICADO	86

1 INTRODUÇÃO:

1.1 HIV: situação global e tendências

A infecção pelo HIV é um problema de saúde pública global. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), 75 milhões de pessoas a contraíram desde o início da epidemia e 36 milhões morreram em decorrência da doença. Em 2012, 35,3 milhões (32,2 – 38,8 milhões) de pessoas no mundo viviam com HIV e 1,6 milhão morreu em decorrência de doenças associadas ao vírus neste ano (OMS, 2013). Uma estimativa desta mesma entidade demonstra que a prevalência global é de 0,8% entre pessoas de 15 - 49 anos, distribuída de forma heterogênea em 157 países (OMS, 2013).

No Brasil, os primeiros casos de Aids registrados ocorreram na década de 1980. O perfil inicial dessa população era de homossexuais masculinos, usuários de drogas injetáveis e receptores de hemoderivados (MS, 2012). Ao longo dessas décadas, a epidemia foi considerada estável, concentrada em grupos vulneráveis (homens que fazem sexo com homens – HSH - e jovens), a razão entre os gêneros masculino e feminino reduziu e a população acometida no interior do país aumentou. De acordo com boletim epidemiológico do Ministério da Saúde/Brasil do ano de 2014, cerca de 734 mil pessoas vivem com HIV no país. Desse total, 80,0% (589 mil) estão diagnosticadas. A epidemia tem taxa de detecção em torno de 20,4 casos para cada 100 mil habitantes, o que representa cerca de 39 mil casos de HIV a cada ano (MS, 2014). A taxa de prevalência da infecção pelo HIV na população de 15 a 49 anos mantém-se estável em 0,6% desde 2004, sendo 0,4% entre as mulheres e 0,8% entre os homens. Em 2012, dados do Ministério da Saúde demonstraram que 11.896 pessoas morreram em decorrência da Aids (MS, 2012) e no ano seguinte esse número reduziu para 5.788 pessoas. Em consonância, entre 2000 e 2013, houve redução da taxa anual de

mortalidade em 2,3% no Brasil, ao passo que esta mesma taxa, para o mundo, foi de 1,5% (MS, 2014).

1.2 A INFECÇÃO PELO HIV

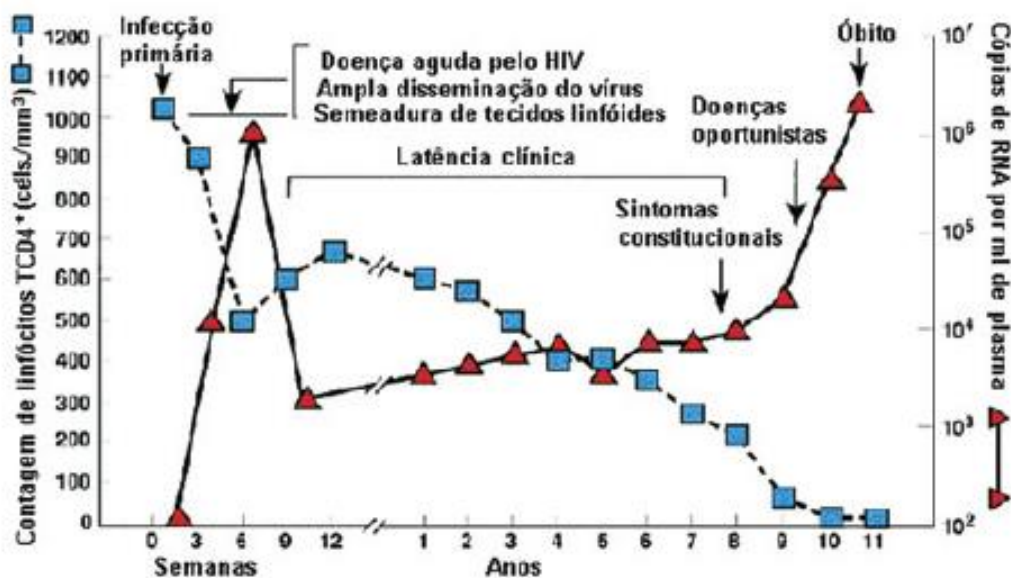
Em 1981 ocorreram os primeiros surtos de pneumocistose e Sarcoma de Kaposi - doenças consideradas raras - em homossexuais masculinos, no estado da Califórnia e em Nova Iorque, EUA (CDCa, 1982). Esses indivíduos tinham em comum uma deficiência seletiva na imunidade celular manifestada pela redução de linfócitos T CD4+ e apresentavam-se clinicamente com doenças oportunistas. Dado que esses pacientes eram previamente hígidos, a hipótese de uma patologia adquirida era mais plausível do que de uma patologia congênita. Assim, em 1982, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) chamou de Acquired Immunodeficiency Syndrome (Aids) esta síndrome, baseando-se na história clínica e epidemiológica do grupo de pacientes relatados (CDCb, 1982). Logo após os relatos dos primeiros casos, a Aids foi observada em heterossexuais usuários de drogas injetáveis, imigrantes haitianos e africanos, hemofílicos e hemotransfundidos (CDCb, 1982; CDCc, 1982; Pape e cols., 1983).

As primeiras descrições do agente etiológico ocorreram em 1983 (Barre-Sinoussi e cols., 1983; Gallo e cols., 1984) e os relatos foram baseados em achados clínicos até 1985. Somente neste ano começaram a serem aprovados os primeiros exames laboratoriais pelo Food and Drugs Administration (FDA). Posteriormente, estudos sorológicos indicam que o HIV já estava presente na África desde 1959 (Zhu e cols., 1998), associado a doenças oportunistas nos EUA desde 1968 (Garry e cols., 1988).

O HIV é um vírus linfotrópico das células T humanas e pertence à família Retroviridae. A infecção se dá quando ocorre interação entre uma partícula viral e uma célula suscetível do hospedeiro. A partir disso, o vírus subverte o sistema imune pela infecção dos linfócitos T CD4+. Ele estabelece uma disfunção de quase todos os elementos do sistema imune, sendo considerada uma patogênese multifatorial (Sterling e cols., 2010).

A história natural da doença pode ser descrita de diversas formas: sinais e sintomas clínicos, contagem de linfócitos T CD4+, viremia.

Figura 1.1: Evolução da infecção pelo HIV. (Modificada de Fauci e cols., 1996)



Nas primeiras 2 semanas de infecção, chamada fase de eclipse, o vírus se replica livremente e dissemina-se por tecidos e órgãos. Nessa fase, não há ativação do sistema imune e o paciente não apresenta sintomas. Após 2 a 3 semanas do contato com o HIV, 40 – 90% dos indivíduos apresentam quadro clínico de infecção aguda pelo HIV. Esses sinais e sintomas são semelhantes a outras infecções virais (Gallant e cols., 2012). Frequentemente o paciente não procura assistência médica e, quando o faz, a investigação para o HIV nem sempre é feita. Nesse período, pode-se observar alterações inespecíficas como: linfocitose ou

linfopenia, presença de linfócitos atípicos, trombocitopenia ou alterações de enzimas hepáticas. A viremia é bastante elevada (10^7 cópias de RNA/ml de sangue) e o sistema imune começa a ser ativado. Os linfócitos B começam a produzir os primeiros anticorpos contra o vírus. A contagem de linfócitos T CD4+ é reduzida de forma transitória. Após 2 – 12 semanas, o sistema imunológico é capaz de conter parcialmente a replicação viral. Assim, a contagem de linfócitos T CD4+ se eleva e a carga viral plasmática diminui. Segue-se uma fase que pode ser chamada erroneamente de latência, mas a definição mais adequada seria fase assintomática ou subclínica, uma vez que o HIV mantém replicação e consequente depleção contínua dos linfócitos T CD4+. Em geral, os pacientes não apresentam sintomas ou apresentam linfadenopatia generalizada persistente. Essa fase pode durar de 1 a 20 anos. Com o passar do tempo, a viremia plasmática aumenta, reduzindo a contagem dos linfócitos T CD4+, aumentando o risco de infecções oportunistas e neoplasias (Sterling e cols., 2010).

Há uma variação populacional considerável quanto à progressão da doença. Existem indivíduos chamados de progressores lentos que se mantêm assintomáticos por muitos anos e/ou décadas. Eles mantêm uma viremia variável com queda lenta dos linfócitos T CD4+, sem apresentação de doenças oportunistas. Um grupo menor, chamado de controladores de elite, mantêm viremia indetectável e contagem normal de linfócitos T CD4+ (MS, 2013). Esses grupos são de grande interesse para o esclarecimento do mecanismo de defesa peculiar e do desenvolvimento de vacinas (Gutierrez e cols., 2013).

A fase final da história natural da doença ocorre quando a contagem de linfócitos T CD4+ é inferior a 200 células/mm^3 ou quando há o desenvolvimento de alguma doença oportunista (Fauci e cols., 1996). Nessa fase, a viremia atinge níveis plasmáticos altos e, sem tratamento, a doença é letal.

O desenvolvimento de doenças oportunistas está implicado em diversos fatores relacionados ao hospedeiro, aos patógenos e ao ambiente. O primeiro fator, de maior importância, é o grau de imunodeficiência do portador de HIV. A contagem dos linfócitos T CD4+ permite ao clínico esperar grupos de patologias conforme o grau de imunodeficiência; podendo sofrer vieses, como nos coinfetados pelo vírus HTLV ou portadores de doenças hematológicas. Secundariamente, a exposição a potenciais patógenos, assim como a virulência dos mesmos, aumenta o risco de desenvolver infecções. Com o objetivo de proteção ao indivíduo, o emprego da quimioprofilaxia reduz o risco de desenvolvimento de algumas doenças oportunistas (Sax e cols., 2010). Enfim, o ambiente em que o indivíduo vive também influencia no desenvolvimento de enfermidades. No Brasil, além das infecções oportunistas previstas, deve-se atentar para as doenças endêmicas como tuberculose, Doença de Chagas e histoplasmose (Gutierrez e cols., 2013).

O CDC foi a primeira organização a propor uma definição para a Aids, em 1985, baseada nas manifestações clínicas da doença. E, a partir da definição da doença, pôde-se obter os primeiros dados locais de sua prevalência (CDC, 1987). Posteriormente, a OMS promulgou critérios próprios destinados a países em desenvolvimento e com recursos laboratoriais escassos (OMS, 1990). Nas últimas edições, ambas as organizações estabeleceram o estadiamento da doença baseado na confirmação laboratorial da infecção pelo HIV. A classificação proposta pela OMS mantém seu objetivo de contemplar países com recursos escassos, baseando-se em sintomas clínicos e infecções oportunistas (OMS, 2009). A crítica feita é a falta de recursos para diagnóstico das patologias que compõem a própria classificação. Por outro lado, os critérios do CDC estadiam pacientes baseando-se na clínica e na contagem de linfócitos T CD4+ (Schneider e cols., 2008). A estratificação pela contagem de células CD4+ reconhece os riscos de doenças oportunistas, fato importante no estabelecimento da terapia antiretroviral e profilaxias. De acordo com a mesma, o indivíduo é

classificado no estágio mais avançado da doença e se mantém neste, mesmo com a recuperação da função imunológica. Essas definições foram atualizadas ao longo do tempo acompanhando o avanço do conhecimento sobre a patogenia da Aids e baseadas na história natural da doença. Contudo, com o advento da HAART, essas classificações perderam a força prognóstica.

1.2.1 Terapia antiretroviral de alta potência ou HAART

Inicialmente, o recurso disponível para retardar a morte de um indivíduo com Aids era a profilaxia contra a pneumocistose. Após alguns anos, descobriu-se que a zidovudina, medicação desenvolvida para o tratamento de neoplasia, também atuava contra o vírus. Estudos deixaram claro que o uso de antirretrovirais e a profilaxia contra o *P. jirovecii* alterava a história natural da doença, prolongando a expectativa de vida em 2 – 3 anos (Lemp e cols., 1990 e Moore e cols., 1991). Contudo, foi na década de 90 (1996) o grande marco na história desta pandemia: o uso dos inibidores de protease (IP) e a instituição da terapia antiretroviral de alta potência - Highly Active Antiretroviral Therapy - HAART (Brodt e cols., 1997).

Atualmente, os antiretrovirais aprovados pelo FDA e disponíveis comercialmente são: inibidores nucleosídeos de transcriptase reversa (zidovudina, didanosina, estavudina, lamivudina, entricitabina, abacavir), inibidor nucleotídeo de transcriptase reversa (tenofovir), inibidores não-nucleosídeos de transcriptase reversa (nevirapina, delavirdina, efavirenz, etravirina e rilpivirina), inibidores de protease (saquinavir, ritonavir, nelfinavir, indinavir, lopinavir, atazanavir, fosamprenavir, tipranavir e darunavir), inibidores de fusão (enfuvirtina), antagonista de co-receptor CCR5 (maraviroc) e inibidores de integrase (raltegravir e dolutegravir, elvitegravir) (FDA, 2015). Os objetivos do tratamento antiretroviral são: suprimir a replicação viral no plasma de forma máxima e sustentada a fim de recuperar e

preservar a função imunológica, prevenir a transmissão do HIV, melhorar a qualidade de vida e reduzir a morbidade e a mortalidade associada à infecção pelo HIV (Gulik e cols., 2014).

As manifestações clínicas causadas pela infecção pelo HIV são: infecção aguda, já descrita anteriormente como similar aos sintomas de influenza, relacionada à alta viremia e resposta aguda do organismo; infecção crônica em que o indivíduo pode apresentar trombocitopenia, anemia, demência relacionada ao HIV, linfadenopatia generalizada; e, finalmente, as infecções oportunistas causadas pela imunodeficiência grave (Sterling e cols., 2010). Após o uso da HAART, observaram-se duas novas manifestações decorrentes deste tratamento: a Síndrome Inflamatória associada à Reconstituição Imune (IRIS), descrita pela redução abrupta da carga viral plasmática, inflamação sistêmica, exacerbação dos sintomas existentes e aparente piora clínica (Tan e cols., 2009); e a lipodistrofia, que é a redistribuição da gordura corporal com acúmulo central e perda em membros e face. A lipodistrofia está mais comumente associada a alguns tipos de antirretrovirais (MS, 2013).

A partir do acesso a HAART, os pacientes vivendo com HIV apresentam maior expectativa de vida e menor mortalidade por doenças oportunistas (Dore e cols., 2002; Pacheco e cols., 2008). Em consequência disso e do próprio envelhecimento, o indivíduo possui mais comorbidades e aumenta a mortalidade por causas não infecciosas (Palella e cols., 1998).

Segundo estudo de coorte comparativo entre população de um centro nos EUA e no Rio de Janeiro, a mortalidade precoce, até um ano após início de HAART, é a mesma nas duas populações. Porém, a causa de óbito da coorte carioca é, em sua maioria, por doença oportunista comparada à coorte estadunidense. Isso pode ser explicado por condições pré-existentes ao início da terapia ou à IRIS (Grinsztejn e cols., 2009). Em países em

desenvolvimento, infecções concomitantes são importantes causas de óbito (Moh e cols., 2007).

1.3 PACIENTES HIV POSITIVOS NA TERAPIA INTENSIVA

Em países industrializados, a instituição da terapia HAART e a melhor condução clínica dos pacientes fizeram com que portadores de HIV passassem de uma condição letal para uma doença crônica manejável (Huang e cols., 2006). Deste modo, houve importante redução nas internações por infecções oportunistas, associado ao aumento de internações por infecções não oportunistas e doenças metabólicas (Pacheco e cols., 2009; Casalino e cols., 2004). O envelhecimento da população HIV positiva também acrescenta às causas de internação doenças crônicas como as cardiovasculares, pulmonares e hepáticas (Akgün e cols., 2011). Em 2007, uma estimativa estadunidense mostrava que 25% da população HIV estavam acima dos 50 anos e, neste ano (2015), metade da população estaria dentro dessa faixa etária (Mack e cols., 2003).

A ampliação do acesso ao cuidado intensivo e a maior sobrevivência dos pacientes HIV positivos sugerem um aumento das internações desse grupo nas unidades de terapia intensiva. Mas, enquanto alguns estudos realizados em terapia intensiva apontam para um aumento considerável da sobrevivência dos pacientes HIV positivos (Casalino e cols., 2004; Coquet e cols., 2010), outros demonstram um número reduzido de internações destes pacientes nestas unidades (Curtis e cols., 2000; Mrus e cols., 2005). Mrus e colaboradores demonstraram em um estudo realizado em 6 UTI de diferentes estados americanos que a prevalência de portadores de HIV positivos era de 10% e eles eram preteridos em relação aos pacientes HIV negativos, mesmo quando apresentavam melhor prognóstico (Mrus e cols., 2005).

Croquet e colaboradores (2010), em estudo que abrangeu a primeira década da era HAART, demonstraram que a insuficiência respiratória ainda era uma importante causa de admissão na UTI. Porém, o *Pneumocystis jirovecii* não era o principal agente etiológico e, sim, as pneumonias bacterianas (Croquet e cols., 2010). Outro estudo, este iniciado em 1981, também demonstrou redução nas admissões por insuficiência respiratória e pneumonia por *P.jirovecii*, além de um aumento na incidência de sepse como causa de internação em pacientes HIV positivos (Huang e cols., 2006). Powell e colaboradores também observaram redução do número de infecções por PCP ao longo do tempo, principalmente em paciente em uso de HAART. Esses pacientes apresentavam menos infecções oportunistas, menos PCP e menos doenças malignas comparadas ao grupo que não fazia uso de HAART (Powell e cols., 2009). Outros estudos demonstraram um aumento na prevalência de infecções bacterianas em pacientes HIV positivos, de maneira independente do uso da HAART (Rosen e cols., 2006; Davaro e cols., 2007). Grinsztejn e colaboradores, em uma coorte do Rio de Janeiro, observaram que 50% dos pacientes HIV positivos morriam de sepse (Grinsztejn e cols., 2009). Desse modo, a sepse é um diagnóstico que vem se tornando uma causa cada vez mais importante de admissão hospitalar na população HIV positiva (Casalino e cols., 2004; Huang e cols., 2006).

1.4 SEPSE

A sepse representa um problema clínico de alta relevância, principalmente devido à grande incidência em pacientes hospitalizados e aos elevados índices de mortalidade. A epidemiologia pode variar conforme o país e o momento estudado, as condições de acesso ao leito de UTI, sistema de saúde implementado, fatores econômicos e as definições de sepse utilizadas (Mayr e cols., 2014). Observa-se que a incidência anual da sepse tem aumentado de maneira preocupante nas últimas décadas, sendo estimada, nos EUA, em 751.000 casos que

causaram 215.000 mortes (Angus e cols., 2001). Como o acesso à UTI é escassa no mundo, baseando-se na estimativa estadunidense, Adhikari extrapola para o mundo mais de 19 milhões de casos por ano (Adhikari e cols., 2010). O estudo Sepse Brasil evidenciou um número de pacientes com sepse grave e choque séptico maior que os relatados nas publicações europeias e norte-americanas. Nele, estimou-se cerca de 600.000 casos de sepse anualmente, e uma mortalidade global de aproximadamente 46% (Sales Júnior e cols., 2006). Apesar dos constantes avanços obtidos na terapêutica de suporte, assim como na antibioticoterapia, a mortalidade pode ser elevada, variando de 40 a 70 % (Christaki & Opal e cols., 2008). Contudo, centros que investiram em treinamentos, identificação precoce e monitorização da sepse conseguiram alcançar mortalidade de 20 – 30% (Kumar e cols., 2011).

Para padronizar terminologias e estabelecer uma definição sobre a sepse, em 1991, realizou-se a Conferência de Consenso da ACCP/SCCM (quadro 1). Nessa ocasião, foi criado o termo Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) com o objetivo de abranger uma série de manifestações clínicas secundárias a patologias diversas, sendo que a mais frequente é a infecção. Assim, a sepse passou a ser definida como SIRS acompanhada de um processo infeccioso (Bone e cols., 1992). Contudo, surgiram críticas à excessiva sensibilidade e à simplificação, assim como o fato dos critérios de SIRS não distinguirem se esta é relacionada a foco infeccioso ou não (Vicent JL e cols., 2013). Além disso, as variáveis utilizadas para definir sepse e SIRS possuem poder preditivo reduzido para avaliar mortalidade em pacientes hospitalizados com febre.

Quadro 1.1: Definições de Seps e Disfunção Orgânica

Infecção: Fenômeno microbiológico caracterizado pela resposta inflamatória sistêmica desencadeada pela presença de microorganismo ou a invasão por este de um tecido do hospedeiro normalmente estéril.

Bacteremia: Presença de bactérias viáveis no sangue.

Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS): Resposta a uma variedade de lesões clínicas graves. Dois ou mais dos seguintes critérios devem estar presentes:

Temperatura > 38°C ou < 36°C;

Frequência cardíaca > 90 batimentos por minuto;

Frequência respiratória > 20 por minuto ou PaCO₂ < 32 mm Hg;

Leucócitos > 12.000 ou < 4.000 mm³ ou > 10 % de bastões.

Seps: Critérios de SIRS com a fonte de infecção presumida ou definida.

Seps grave: Seps, disfunção orgânica, hipotensão ou hipoperfusão (incluindo, mas não se limitando a acidose láctica, oligúria ou alteração do estado mental).

Choque séptico: Hipotensão arterial – pressão arterial sistólica < 90 mm Hg ou redução < 40 mm Hg do usual (apesar de reposição volêmica) –, alterações de perfusão tecidual e uso de vasopressores.

Os sinais e sintomas da sepse podem ser variáveis e, muitas vezes, sutis. Por causa dessa apresentação, uma recente diretriz foi lançada com intuito de alertar os clínicos para sinais incipientes da sepse. Os autores acrescentam as variáveis anteriores diversos sinais e sintomas associados à sepse (Levy e cols., 2003; Angus e cols., 2013) (Quadro 2).

Quadro 1.2: Sinais incipientes da sepse (Levy e cols., 2003; Angus e cols., 2013).

Sepse (infecção documentada ou suspeita em ≥ 1 dos fatores a seguir:)

Variáveis gerais

- Febre (temperatura central $> 38,3^\circ$)
- Hipotermia (temperatura central $< 36^\circ$)
- Aumento da frequência cardíaca (> 90 bpm ou > 2 LS estabelecido para a idade)
- Taquipneia
- Alteração do nível ou conteúdo de consciência
- Anasarca ou aumento do balanço hídrico (> 20 ml/kg de peso corporal em 24 horas)
- Hiperglicemia (glicemia capilar > 120 mg/dl na ausência de diabetes)

Variáveis inflamatórias

- Leucocitose (leucócitos totais $> 12000/\text{mm}^3$)
- Leucopenia (leucócitos totais $< 4000/\text{mm}^3$)
- Contagem de bastões $> 10\%$
- Elevação da proteína C reativa (> 2 LS)
- Elevação da procalcitonina (> 2 LS)
- Variáveis hemodinâmicas

Hipotensão arterial (PAS < 90 mm Hg, PAM < 70 mm Hg, redução da PAS > 40 mm Hg ou > 2 LS da menor pressão para a idade)

- Elevação da saturação venosa mista ($> 70\%$)
- Elevação do índice cardíaco ($> 3,5$ L/min/metro quadrado de superfície corpórea)

Variáveis de disfunção orgânica:

Hipoxemia (razão entre a pressão parcial de oxigênio arterial e fração de oxigênio inspirado < 300)

- Oligúria (débito urinário $< 0,5$ ml/Kg/h ou 45 ml/h em 2 horas)
- Aumento da creatinina $> 0,5$ mg/dl
- Discrasias sanguíneas (INR $> 1,5$, tempo de tromboplastina ativada > 60 s)
- Presença de Íleo paralítico
- Trombocitopenia (contagem de plaquetas $< 100.000 / \text{mm}^3$)
- Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total > 4 mg/dl)

Variáveis de perfusão tecidual

- Hiperlactatemia (lactato > 2 mmol/l)
- Redução do enchimento capilar

1.5 Sepse em pacientes HIV positivos

A infecção pelo HIV está associada à hipergamaglobulinemia e hiperativação inespecífica de linfócitos B. Essa desorganização do sistema imune está implicada no aumento de infecções bacterianas, observadas na fase crônica da Aids (Moir e cols., 2003). Acrescenta-se a isso o aumento da sobrevida e comorbidades determinadas pelo uso de HAART (Pacheco e cols., 2008). Assim, novos desafios ditam o manejo de pacientes HIV positivos admitidos na UTI.

Estudos epidemiológicos demonstraram que 11 - 23% dos pacientes sépticos são HIV positivos, com variações em função da prevalência de pacientes HIV positivos e dos critérios de admissão na terapia intensiva (Angus e cols., 2001; Powell e cols., 2009; Greenberg e cols., 2012).

Em um estudo de coorte, Casalino e colaboradores, observaram que 60% dos pacientes HIV positivos admitidos na UTI apresentavam sepse ou sepse grave associados à infecção bacteriana (Casalino e cols., 2004). Essa taxa é compatível com outro estudo, em que se observou uma incidência de 75% de sepse ou sepse grave nesta população, das quais, 59% foram de foco pulmonar (Afessa e cols., 2000).

A incidência de sepse aumentou em pacientes críticos HIV positivos após a era HAART e se tornou uma patologia comum nessa população. Japiassu e colaboradores observaram que a presença de sepse grave ou choque séptico reduziu a sobrevida a curto (28 dias) e longo prazo (6 meses). Neste estudo, observou-se que os pacientes sépticos permaneciam mais tempo internados na UTI, necessitavam de ventilação mecânica e eram mais graves na admissão segundo escore de gravidade, comparados aos não sépticos (Japiassú e cols., 2010). Outro estudo, realizado pelo mesmo grupo, também observou que a sepse grave é um determinante de mortalidade nesta população e que o padrão de resposta imune

inata não é significativamente diferente em pacientes sépticos HIV positivos ou não (Amancio e cols., 2013).

1.6 AS INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS

Os fungos são organismos amplamente distribuídos no ambiente, presentes nos diferentes ecossistemas terrestres e aquáticos, dispersando-se sob a forma de esporos e/ou hifas por diversas vias entre as quais o ar, a água e os numerosos vetores como insetos, pássaros e mamíferos. Seu diversificado aparato enzimático os capacita a colonizar diversos tipos de substratos de origem animal, vegetal e até compostos sintéticos como plástico (Alexopoulos e cols., 1970). Estima-se que existam em torno de 1,5 milhão de espécies de fungos das quais aproximadamente 100.000 estejam descritas. Segundo Perfect, das espécies descritas, cerca de 270 são reconhecidas como causadoras de doenças em vertebrados e humanos e podem causar infecção de natureza sistêmica e potencialmente fatais, bem como infecções superficiais, cutâneas e subcutâneas (Perfect e cols., 2010).

Classicamente, os fungos causadores de micoses humanas são divididos em dois grupos: patógenos primários e patógenos oportunistas. Entre os patógenos primários destacamos os agentes de micoses sistêmicas que se caracterizam por serem adquiridas por inalação de propágulos fúngicos, causando lesão pulmonar primária com tendência à regressão espontânea em hospedeiros imunocompetentes. A partir da localização pulmonar, o agente pode se disseminar via hematogênica, originando lesão em diferentes órgãos. As principais micoses sistêmicas são a coccidioidomicose, a histoplasmosse e a paracoccidioidomicose. A criptococose causada pelo *Cryptococcus gattii* passou a ser incluída no grupo de micoses sistêmicas, pois seu agente comporta-se predominantemente como patógeno primário e apresenta distribuição regional endêmica (Lazéra e cols., 2005).

Entre os patógenos oportunistas incluem-se os fungos que causam lesões em pacientes imunossuprimidos ou em circunstâncias especiais, como implantação traumática acidental do fungo. Tais fungos são ubíquos, endógenos, termotolerantes, em geral monomórficos, cuja via de infecção é variada, produzindo manifestações cutâneas, subcutâneas ou sistêmicas, conforme porta de entrada e disseminação no hospedeiro. Podem ser citados *Candida* spp., *Aspergillus* spp., Zygomycetos e *Cryptococcus neoformans* (Lazéra e cols., 2005).

O termo "doença fúngica invasiva" (DFI) foi adotado para refletir com mais precisão o processo da doença causada por infecção fúngica. Essa definição é apresentada no consenso publicado pela EORT/MSG, que também revisa as classificações para DFI (confirmada, provável e possível). Nesse documento, amplia-se o diagnóstico de DFI confirmada para qualquer indivíduo, independente do grau de imunossupressão. Porém, as classificações de provável e possível são atribuídas apenas aos pacientes imunocomprometidos, excetuando HIV positivos. O documento também exclui a infecção causada por *Pneumocystis jiroveci* (De Pauw e cols., 2008).

A incidência de doenças fúngicas tem aumentado nos últimos anos pelo crescente número de indivíduos imunocomprometidos, sejam estes por transplante de órgãos sólidos/medula óssea, portadores de neoplasias, Aids, indivíduos nos extremos de idade ou usuários de imunossupressores (Warnock e cols., 2007). Outras causas relacionadas ao ambiente, como a disseminação de cepas mais virulentas e a resistência a antifúngicos também têm importante implicação no desenvolvimento das infecções fúngicas.

1.7 AS DOENÇAS FÚNGICAS INVASIVAS NA UTI

As doenças fúngicas invasivas estão cada vez mais presentes no contexto da terapia intensiva. Seja pela complexidade inerente aos pacientes críticos ou por uma apresentação

inespecífica, o resultado dessa patologia é uma alta morbidade e mortalidade a despeito do número de antifúngicos disponíveis (Perfect e cols., 2013).

A epidemiologia da DFI varia conforme a unidade estudada e o perfil do paciente atendido, podendo variar temporalmente em uma mesma unidade estudada. Em vários estudos realizados, a principal doença fúngica isolada é a candidemia invasiva. Como exemplo, em um trabalho observacional europeu houve incidência de 18,9 casos de DFI por 1.000 admissões em UTI. Quando estratificadas, 87,6% eram infecções causadas por leveduras e 12,4% por fungos filamentosos. Nesse mesmo estudo, foram identificados como fatores predisponentes para desenvolvimento de DFI: presença cateter intravascular (94,3%), nutrição parenteral (84,8%), ventilação mecânica (82,9%), permanência em UTI (mais que 7 dias, 76,2%) e uso de antibiótico (73,3%) (Montagna e cols., 2013).

As doenças invasivas por leveduras são atribuídas, na maioria dos casos, aos fungos do gênero *Candida*. Já nas doenças invasivas causadas pelos fungos filamentosos o principal gênero implicado é *Aspergillus*. A taxa de mortalidade associada aos fungos filamentosos é maior que as infecções por leveduras (Montagna e cols., 2013). Outras infecções causadas por fungos filamentosos, incomuns no ambiente de terapia intensiva, são a fusariose, murcomicose e scedosporiose (Colombo e cols., 2007).

1.8 AS DOENÇAS FÚNGICAS INVASIVAS E HIV

A imunodeficiência induzida pelo HIV torna o organismo humano suscetível a inúmeras infecções. Os macrófagos infectados pelo HIV apresentam capacidade lítica e fagocítica reduzida contra micobactérias, bactérias, protozoários e fungos (Kedzierska e cols., 2002).

Um estudo multicêntrico, realizado na América do Norte e publicado em 2014, estudou a frequência de DFI em pacientes HIV positivos. Nesse estudo, foram isoladas 320 DFI em 303 pacientes. A doença invasiva por *Cryptococcus* (50.0%) foi a mais comum seguida pela doença pela *Candida* (33.1%), *Histoplasma* (9.1%) e *Aspergillus* (4.4%) (Marukutira e cols., 2014).

As DFI são ameaçadoras à saúde e apresentam mortalidade que excede 50%, mesmo quando tratadas adequadamente (Brown e cols., 2012). Entretanto, a mortalidade de DFI na população HIV é subestimada, uma vez que se confunde com a mortalidade da própria Aids. É possível que a associação de duas patologias graves como Aids e doença fúngica, implique em mortalidade semelhante à atribuída da malária e tuberculose no mundo. Essas, responsáveis por uma grande mortalidade associada à população HIV positiva (Brown e cols., 2012).

1.8.1 As Doenças Fúngicas Invasivas específicas

1.8.1.1. Candidemia

Entre os fungos de relevância clínica, o gênero *Candida* tem grande importância pela frequência de colonização e capacidade de desenvolver doença invasiva em imunossuprimidos. Em estudos com população adulta saudável, pode ser isolada em até 80% no trato gastrointestinal e 30% na mucosa vaginal em mulheres sem queixa ginecológica (Colombo e cols., 2007).

A *Candida albicans* é descrita como um organismo da microbiota cutânea e mucosa, tornando-se patogênica quando há quebra da barreira anatômica e/ ou funcional destas. Pode desenvolver doença quando há mudança na composição da biota natural, usualmente relacionada à administração de antimicrobianos de amplo espectro. Estudos apontam que a

infecção invasiva também está relacionada a indivíduos neutropênicos e a internação prolongada em ambientes de terapia intensiva (Colombo e cols., 2006). Alterações da imunidade do hospedeiro podem favorecer a doença, como extremos de idade ou doenças degenerativas, neoplásicas, imunodeficiências congênitas ou adquiridas. Acredita-se que a maioria das infecções por *Candida* spp tenham origem endógena, mas infecções nosocomiais relacionadas a fontes exógenas têm sido progressivamente descritas, a exemplos de surtos de candidemia secundários à contaminação de medicamentos e soluções utilizados por via parenteral (Colombo e cols., 2007).

A candidose é a micose invasiva de maior relevância mundial, sendo a mais frequentemente isolada em infecções hospitalares (Pfaller e cols., 2007). Duzentas espécies compõem esse gênero, entretanto 95% dos isolamentos realizados em infecção de corrente sanguínea são pelas espécies *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. krusei*.

Um dos maiores estudos multicêntricos realizados no Brasil sobre a prevalência de candidemia demonstrou 2,49 hemoculturas positivas para *Candida* spp por 1000 admissões hospitalares, alta taxa comparada a outros centros mundiais (Colombo e cols., 2006). As razões para essa alta taxa não são claras, podendo ser acesso limitado ao sistema de saúde, recursos limitados para treinamento de pessoal, dificuldade em implementação de comissões de infecção hospitalar, número limitado de trabalhadores e práticas pouco agressivas em pacientes de alto risco para desenvolver infecção invasiva por *Candida* (Warnock e cols., 2007).

Sabidamente, a espécie mais isolada em hemoculturas é a *Candida albicans*. E esse fenômeno é explicado pela habilidade em aderir no epitélio e mucosas, pela termo tolerância e pela produção de enzimas proteases e fosfolipases, resultando em grande capacidade de

invasão tecidual. Apesar disso, estudos recentes demonstram um aumento do número de espécies não-*albicans* (Nucci e cols, 2010). Essa mudança não é completamente explicada, mas acredita-se que existam fatores de risco que propiciem o aparecimento de determinadas espécies. A *C. tropicalis* é uma das espécies mais isoladas em pacientes portadores de neoplasias e neutropênicos em estatísticas internacionais. No Brasil, porém, não foram incomuns às identificações em não neutropênicos (Colombo e cols., 2012). A *C. parapsilosis* é isolada em 15-30% das candidemias no Brasil. Em trabalho realizado em um hospital terciário brasileiro verificou-se que a espécie *C. parapsilosis* se relaciona ao uso de cateter central, um dispositivo relativamente comum em ambientes de terapia intensiva (Brito e cols., 2006). A capacidade de adesão faz com que essa espécie produza biofilmes em dispositivos intravasculares. A *C. glabrata* tem ganhado notoriedade pelo aumento de sua incidência no Brasil. Uma pesquisa recente demonstrou que, atualmente, a incidência é de 10% das candidemias (Nucci e cols., 2013). Não está bem estabelecido se esta espécie se relaciona a população mais idosa ou ao uso prévio de azólicos. Em outro estudo, europeu, 40,3% das candidas isoladas eram da espécie *C. albicans*, seguida por 37,0% por *C. parapsilosis* (Montagna e cols., 2013).

Nos pacientes HIV positivos, a candidíase invasiva ocorre com menos frequência, ao contrário da doença em mucosas que se manifesta em estágio avançados de imunodepressão, geralmente com a taxa de linfócitos T CD4+ menores que 200 células/mm³ (Sterling e cols., 2010). O diagnóstico da candidíase de mucosa é clínico e complementado por exame micológico através do exame direto. Este revela o aspecto parasitário sob forma de hifas e o cultivo permite a identificação de gênero e espécie. O simples cultivo de *Candida* sp de amostras de pele ou mucosa não define o diagnóstico de candidíase, uma vez que espécies de *Candida* são colonizadores desses sítios (Pappas e cols., 2009).

A candidemia invasiva nos pacientes HIV positivos têm os mesmos fatores desencadeadores que dos pacientes não cometidos pelo vírus. Assim, deve-se realizar tratamento e retirar dispositivos invasivos responsáveis ou que propagam a DFI. O diagnóstico laboratorial da candidemia invasiva consiste na identificação deste fungo em hemocultura (Pappas e cols., 2009).

1.8.1.2 Histoplasmose

A histoplasmose é causada por um fungo dimórfico, *Histoplasma capsulatum* (Darling e cols, 1909). Na forma invasiva grave apresenta-se principalmente como fungemia, podendo ou não estar associada a lesões cutâneas (Kauffman e cols., 2007).

A histoplasmose é cosmopolita e antes da era HAART estimava-se sua ocorrência em cerca de 5% dos casos de Aids, em áreas endêmicas. Do ponto de vista geográfico, ocorrem casos em todas as regiões brasileiras. Em pacientes com Aids, ocorre predominantemente em indivíduos com linfometria T CD4 inferior a 150 células/mm³. As formas extrapulmonares apresentam-se com febre, meningite, dor abdominal, diarreia ou choque séptico (Zancopé-Oliveira e cols., 2013). Na forma disseminada, pode apresentar febre e perda de peso, hepatoesplenomegalia, alterações hematológicas. Lesões focais podem ocorrer em vários órgãos tais como do sistema nervoso central, endovascular, glândulas adrenais e principalmente no trato gastrointestinal (George e cols., 2010) .

Algumas micoses (histoplasmose, paracoccidioidomicose e coccidioidomicose), por serem micoses sistêmicas, endêmicas no Brasil, possuem grande relevância epidemiológica e constituem um desafio para o diagnóstico. Isso porque elas se manifestam como infecções oportunistas em pacientes imunossuprimidos e apresentam variações tanto na apresentação

clínica como na distribuição geográfica. Os diagnósticos dessas infecções se baseiam nos aspectos clínicos, laboratoriais e epidemiológicos (Zancopé-Oliveira e cols., 2013). A confirmação laboratorial se dá pela visualização do *H. capsulatum* por meio de microscopia, além de métodos sorológicos (Leimann e cols., 2005).

A visualização do *H. capsulatum* por meio de microscopia, tanto a fresco quanto em preparação com KOH, é de grande dificuldade. O rendimento é maior quando utilizadas colorações (Giemsa, Grocott ou Wright). A cultura pode alcançar uma sensibilidade acima de 85%, tornando-se um exame extremamente útil no diagnóstico da histoplasmose. No estudo histopatológico, o diagnóstico é sugerido quando são visualizados macrófagos parasitados com células leveduriformes. O imunodiagnóstico pode ser feito por reação de fixação de complemento - pouco utilizado por apresentar técnica complexa - e imunodifusão dupla. Nessa técnica, a presença das linhas H e M no mesmo soro são altamente específicas, sendo considerado diagnóstico de histoplasmose (Zancopé-Oliveira e cols., 2013).

1.8.1.3 Pneumocistose

A pneumocistose (PCP), causada pelo fungo *Pneumocystis jirovecii*, é doença oportunista associada a pacientes imunossuprimidos. Apesar de ter sido identificada desde o começo do século XX, foi relatada com maior frequência em desnutridos e prematuros depois da Segunda Guerra Mundial. O surto da PCP, em 1981, mostrou sua relevância na associação com a infecção pelo HIV. Já nos anos 90, instituiu-se a quimioprofilaxia e o uso da HAART para preveni-la. Porém, a despeito dessas medidas, a PCP ainda é responsável por substancial morbidade e mortalidade, além de ser considerada a principal doença definidora de Aids. Nesse sentido, continua sendo um problema não só pelos pacientes HIV positivos, mas para os que fazem uso de imunossupressores (Carmona e cols., 2011).

A PCP é uma doença quase exclusivamente pulmonar, pela destruição dos alvéolos. Clinicamente, o paciente apresenta desconforto respiratório e dispneia que evoluem de forma subaguda, progressiva, até a insuficiência respiratória. Associa-se à tosse, muitas vezes seca, e febre baixa. A imagem radiológica pode variar de normal a infiltrado intersticial bilateral; de forma clássica, apresenta-se como “infiltrado em asa de borboleta” (Sax, 2010). Raramente, pode-se observar pneumatoceles, cistos e pneumotórax. Quando usada tomografia computadorizada, pode-se observar mais comumente a opacidade em vidro fosco. Na gasometria, pode haver hipoxemia grave (Sax, 2010). Os linfócitos são essenciais na depuração do *P. jirovecii* e pacientes com linfócitos T CD4+ < 200 cél/mm³ apresentam grande chance de desenvolver a PCP (Phair e cols., 1990).

A ferramenta mais importante para diagnosticar a PCP é a suspeita clínica (Carmona e cols., 2011). Em indivíduos muitos imunossuprimidos pode ser difícil a distinção de pneumonias virais, bacterianas ou causadas por outras doenças pulmonares, infecciosas ou não infecciosas, como histoplasmose, tuberculose e pneumonites intersticiais. O diagnóstico laboratorial para pneumocistose é de grande dificuldade, seja pela obtenção da amostra, geralmente escassa, ou pela impossibilidade de cultivo do fungo em laboratório. Assim, desde começo da epidemia, são utilizados escores na tentativa de manejo clínico e terapêutico mais eficaz. O escore, proposto por Smith, foi publicado no começo da epidemia para orientação clínica no tratamento da PCP (Smith e cols., 1992):

Quadro 1.3: Escore para diagnóstico de PCP, proposto por Smith e colaboradores, em 1992:

<u>Características</u>	<u>Escore</u>
Início do escore (todos os pacientes)	+3
Quadro clínico compatível	
Sim	+6
Não	-9
Ausência de profilaxia	
Sim	+7
Não	-9
Infiltrado na radiografia de tórax	
Sim	+12
Não	-6
Dessaturação	
Sim	+9
Não	-13
<u>Varição possível</u>	<u>- 34 a + 37</u>

Quadro 1.4: Resultado do escore e a probabilidade de PCP proposto por Smith e colaboradores, em 1992.

Escore	Probabilidade de PCP (%)
< - 3	< 23
- 3 a + 6	40 -65
> + 6	> 83
> + 19	> 89

Outro escore, elaborado por um grupo francês, utiliza exames laboratoriais mais modernos como tomografia computadorizada e microscopia para identificação do *P. jirovecii* (Maillet e cols., 2014).

Quadro 1.5: Escore para diagnóstico PCP proposto por Maillet e colaboradores, em 2014:

PCP Confirmado	<p>sinais clínicos de pneumonia progressiva E:</p> <p>imagem em vidro fosco na tomografia computadorizada de tórax</p> <p>Identificação microscópica de <i>P. jirovecii</i> por coloração padrão</p>
PCP Provável	<p>sinais clínicos de pneumonia progressiva E:</p> <p>imagem em vidro fosco na tomografia computadorizada de tórax</p> <p>resolução completa dos sintomas após tratamento anti-PCP</p> <p>ausência na Identificação microscópica de <i>P. jirovecii</i> por colorações padrão</p>
PCP possível	<p>sinais clínicos de pneumonia progressiva E:</p> <p>outros sinais radiológicos compatíveis</p> <p>OU resolução completa dos sintomas após tratamento anti-PCP</p> <p>ausência na identificação microscópica de <i>P. jirovecii</i> por colorações padrão</p>
Outros diagnósticos	nenhum dos critérios acima

O diagnóstico presuntivo de PCP é baseado em história clínica e sintomas compatíveis com a patologia, além de exames inespecíficos como os radiológicos (radiografia e/ou tomografia computadorizada), dosagem de LDH e gasometria arterial (Sax, 2010).

Pela impossibilidade de cultivo do *P. jirovecii* o diagnóstico etiológico é fundamentado na demonstração das formas clínicas do fungo em material respiratório. A

sensibilidade para diagnóstico no exame direto de escarro induzido varia de 50-90%, conforme a qualidade da amostra e do examinador (Thomas e cols., 2004). Quando o lavado broncoalveolar é centrifugado, processado e corado pode apresentar sensibilidade de 90-99%, similar à sensibilidade alcançada pela biópsia transbrônquica ou a céu aberto (95-100%) (Kaplan e cols., 2009).

A técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR) tem mostrado grande especificidade e sensibilidade. Contudo, permanece a dificuldade em distinguir entre infecção e colonização.

1.8.1.4 Criptococose

No meio ambiente podem ser encontradas mais de cinquenta espécies de leveduras do gênero *Cryptococcus* porém, apenas *C. neoformans* e *C. gattii* são agentes patogênicos aos seres humanos. Os propágulos infecciosos fúngicos estão espalhados pelo ambiente e são adquiridos por inalação através do trato respiratório humano. A colonização é, inicialmente, estabelecida nos pulmões em um processo que envolve complexa interação entre os fatores de virulência do organismo patogênico e a resposta imune do hospedeiro (Ellis e cols., 1990). Em pacientes imunodeprimidos, como Aids e outras doenças imunossupressoras, a meningoencefalite ocorre de modo agudo, predomina no gênero masculino, com carga fúngica elevada, espécie *C. neoformans* mais comum e ampla variação de sinais clínicos (Mitchell e cols., 1995).

A criptococose é uma das mais importantes infecções oportunistas relacionadas ao HIV, principalmente nos países em desenvolvimento. A infecção por *Cryptococcus* sp ocorre pela inalação de propágulos do ambiente. A infecção pode ser contida pelo sistema imune do hospedeiro e formar um complexo primário, semelhante ao que ocorre com o *Mycobacterium tuberculosis* e *Histoplasma capsulatum*. Em outros casos, o fungo permanece em estado de

latência até ocorrer a reativação e disseminação em pacientes imunocomprometidos (Lazéra e cols., 2013).

No mundo, estima-se que a cada ano um milhão de pessoas sejam diagnosticadas com meningite criptocócica associada a Aids e 600.000 morram desta coinfeção (Park e cols., 2009). Nas últimas décadas, observou-se redução na sua incidência em áreas com acesso à terapia HAART. Nos pacientes HIV positivos é descrita na fase avançada de imunossupressão, geralmente quando a contagem de linfócitos T CD4+ alcança níveis inferiores a 100 células/mm³ (Perfect e cols., 2010).

A fungemia aparece com relativa frequência em até um quarto dos casos. Porém, a apresentação clínica mais diagnosticada em pacientes com Aids é a meningoencefalite, que pode apresentar escassez de sinais e sintomas específicos inicialmente (Lazéra e cols., 2013).

A meningoencefalite manifesta-se com febre, cefaléia, rigidez de nuca e fotofobia, além de estrabismo pela compressão do VI par craniano. A hipertensão intracraniana (pressão líquórica inicial medida por raquimanometria > 200 mmH₂O, com paciente em decúbito lateral) ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes com neurocriptococose, contribuindo para aumento da morbidade e mortalidade da doença (Lazéra e cols., 2013). O LCR apresenta elevação de proteínas, aumento da celularidade com predomínio de mononucleares, acompanhada de redução de glicose. O líquido também pode apresentar-se pouco inflamatório, com parâmetros normais e esse sinal é preditor de mal prognóstico, assim como alteração mental (confusão, letargia, obnubilação), crescimento do fungo em hemocultura e hiponatremia. O controle da pressão intracraniana por punção lombar ou até derivação, é um método que reduz a mortalidade (Perfect e cols., 2010). O diagnóstico diferencial deve ser feito com outras afecções neurológicas comuns no paciente com Aids como tuberculose,

toxoplasmose, linfoma, leucoencefalopatia multifocal progressiva, histoplasmose e nocardiose (Lazéra e cols., 2013).

Na microscopia direta pode visualizar-se levedura capsulada sem hifa ou pseudo-hifa visualizada no material preparado com tinta nanquim (tinta da China). Esse processo também pode ser feito da amostra submetida a cultivo. Quando obtida de materiais estéreis, a visualização do criptococo é diagnóstica. Todo o material biopsiado deve ser enviado para cultura e exame histopatológico. A pesquisa de antígenos capsulares pela aglutinação de partículas em látex possui alto rendimento no LCR (> 95% em meningoencefalite associadas a Aids) e moderado no soro (até 50%) em formas pulmonares. A prova do látex não distingue da infecção pelos *C. gatii* ou *C. neoformans* (Lazéra e cols., 2013).

1.8.1.5 Esporotricose

A esporotricose é doença causada por um fungo dimórfico descrito previamente como *Sporothrix schenckii*. Atualmente o gênero inclui novas espécies graças a estudos moleculares tais como *S. globosa*, *S. mexicana*, *S. brasiliensis* e *S. schenckii*. A infecção é adquirida por inoculação traumática através da pele e, raramente, por inalação de propágulos, causando uma pneumonite granulomatosa. No Rio de Janeiro e na área metropolitana, é considerada uma zoonose e tornou-se um grande problema de saúde pública (Freitas e cols., 2014).

A manifestação mais comum é a linfocutânea, produzindo uma lesão nodular eritematosa, verrucosa ou ulcerada associado a um cordão linfático acompanhando a lesão inicial. Porém, quando associada a indivíduos imunossuprimidos pelo HIV, pode disseminar por via hematológica e atingir sistema osteoarticular, ocular e SNC (Silva-Vergara e cols., 2005).

O diagnóstico da esporotricose é feito pela cultura do material colhido segundo a sintomatologia do paciente (pele, LCR, sangue periférico, amostra respiratória, líquido sinovial, tecido biopsiado). Raramente é feito através da visualização do fungo em exame direto e o exame histopatológico revela processo inflamatório com formação de granuloma, com raros elementos fúngicos (Rex e cols., 2010).

1.8.1.6 Aspergilose invasiva

Na última década, as infecções por *Aspergillus* ganharam notoriedade pela crescente incidência associada ao aumento da população de risco (receptores de órgãos sólidos e medula óssea, portadores de neoplasias, *Diabetes Mellitus*, idosos, prematuros, pneumopatas crônicos e portadores de HIV) e ao melhor manejo dos pacientes críticos. O protótipo da aspergilose pulmonar invasiva é o paciente receptor de transplante de células-tronco hematopoiéticas que possui imunossupressão grave, seja pela neutropenia profunda durante o transplante, seja pelo uso de corticosteroides ou outros imunossupressores para tratamento de doença do enxerto *versus* hospedeiro (Nucci e cols., 2010).

A incidência da aspergilose invasiva apresenta aumento ao longo dos anos e tem variado de 2,6% - 6,9% (Nucci e cols., 2010). Na América Latina, os dados epidemiológicos são escassos. Contudo, em um estudo cubano, pós morte, identificou-se 7 casos de aspergilose invasiva (2.2%) em 307 pacientes com Aids (Arteaga e cols., 1999).

Para aperfeiçoar o diagnóstico, a Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento do Câncer e o Instituto Nacional de Alergia e Grupo de Estudo em Micoses (EORTC/MSG) lançaram diretrizes que classificam a aspergilose pulmonar invasiva de acordo com critérios clínicos, radiológicos e microbiológicos (quadro 6 (De Pauw e cols., 2008)).

Quadro 1.6: Escore para diagnóstico de Aspergilose proposto pela EORTC/MSG, em 2008
(De Pauw e cols., 2008).

Aspergilose pulmonar invasiva comprovada

Biópsia pulmonar ou aspirado pulmonar por agulha demonstrando hifas e lesão tecidual, e/ou crescimento de *Aspergillus* spp em cultura de fragmento pulmonar estéril

Aspergilose pulmonar invasiva provável (≥ 3 critérios)

- Fatores do hospedeiro (≥ 1 critérios)

- Episódio recente de neutropenia (< 500 neutrófilos/mm³)

- Receptor de transplante de células-tronco hematopoiéticas

- Uso prolongado de corticosteroide na dose mínima de 0,3 mg/Kg/dia por 3 semanas de prednisona ou outro agente equivalente nos últimos 110 dias.

- Tratamento com outro imunossupressor de linfócitos T CD4+

- Imunodeficiência grave

- Aspectos tomográficos (≥ 1 critérios)

- Um ou mais nódulos pulmonares bem circunscritos, com ou sem sinal do halo

- Sinal do crescente de ar

- Cavitação

- Critérios microbiológicos (≥ 1 critérios)

- Microscopia direta, citologia ou cultura de escarro, LBA ou escovado brônquico demonstrando elementos fúngicos ou crescimento de *Aspergillus* spp em cultura.

- Resultado positivo de galactomanana no soro, plasma ou LBA.

Aspergilose pulmonar invasiva possível

Presença de fatores do hospedeiro e achados tomográficos, mas sem exames micológicos ou resultados negativos.

Diante do reconhecimento de *Aspergillus* spp existe um grande desafio em distinguir infecção de colonização. O diagnóstico confirmado requer um material de biópsia mostrando uma invasão do tecido pela hifa, em estudo histopatológico e cultura positiva para o *Aspergillus* spp. Muitas vezes, esse exame é de difícil realização pelos riscos inerentes ao procedimento e pelas condições clínicas dos pacientes imunossuprimidos. A galactomanana é o exame que permite o diagnóstico durante fases muito precoces da infecção, antes do aparecimento das alterações tomográficas específicas, e sua dosagem seriada em sangue ou LBA pode ser utilizada para controle de tratamento e orientação de suspensão do antifúngico. Porém, esse exame é validado apenas em pacientes transplantados de medula óssea e portadores de câncer. Como método de imagem, a tomografia computadorizada de tórax auxilia no diagnóstico (De Pauw e cols., 2008).

Como exposto nesta introdução, aspectos relativos à epidemiologia das infecções fúngicas em pacientes HIV positivos criticamente enfermos ainda não foram claramente elucidadas. Assim, a hipótese deste estudo é que as doenças fúngicas invasivas são pouco investigadas e sub-diagnosticadas na prática clínica em pacientes criticamente enfermos HIV positivos.

2 OBJETIVO GERAL:

Analisar as características clínicas e epidemiológicas das doenças fúngicas invasivas em pacientes HIV positivos sépticos, internados na unidade de terapia intensiva do INI/FIOCRUZ.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Descrever os aspectos clínicos e epidemiológicos associados à doença fúngica invasiva nos pacientes HIV positivos.
- Avaliar determinantes de mortalidade hospitalar em pacientes com e sem doença fúngica invasiva.

3 MATERIAIS E MÉTODOS:

Este estudo tem um delineamento observacional, longitudinal e prospectivo, em que os pacientes HIV positivos internados com sepse na unidade de terapia intensiva do INI/FIOCRUZ foram monitorados ao longo do tempo de internação para o diagnóstico de doença fúngica invasiva.

O seguimento do paciente foi realizado desde o dia da internação na UTI até sua alta ou óbito nesta unidade, para definir assim o desfecho de mortalidade na UTI e a mortalidade hospitalar. Durante esse intervalo foram colhidas informações sobre condições clínicas e epidemiológicas, comorbidades, terapias e profilaxias fúngicas, além de identificação de quaisquer infecções ocorridas no período de internação. Características dos pacientes relativas ao HIV como contagem de linfócitos T CD4+, carga viral quantitativa e uso de HAART foram obtidas. Foi feito detalhamento sobre as DFI tais como métodos utilizados para diagnóstico, sitio de infecção, agente etiológico, terapia antifúngica usada e desfecho. A fonte de informação utilizada foi o prontuário informatizado em que estavam disponíveis dados da história clínica, epidemiológica e laboratorial do paciente.

Os critérios de inclusão utilizados foram: indivíduos HIV positivos que permaneceram internados na unidade de terapia intensiva do INI/FIOCRUZ por período superior a 48 horas e que apresentavam critérios diagnósticos para sepse.

A permanência por 48 horas foi usada como critério de inclusão para selecionar pacientes que poderiam fornecer dados clínicos consistentes e tempo para investigação. Assim, não foram incluídos pacientes com óbito precoce atribuído à gravidade da patologia prévia ou os que tiveram alta por período inferior às 48 horas.

Foi considerada apenas a primeira internação de cada paciente pela dificuldade de se

atribuir como causa de reinternação uma nova infecção ou recaída da doença. Assim, o critério de exclusão foi a participação prévia no estudo (fluxograma descrito na seção resultados).

A sepse foi definida conforme os critérios descritos na introdução.

3.1 ESCORE PROGNÓSTICO:

A gravidade do paciente na admissão foi calculada pelo escore prognóstico Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) (Le Gall e cols., 1993) (anexo 3). Esse escore usa um sistema de pontos baseado nos valores iniciais de 12 medidas fisiológicas rotineiras (pressão arterial sistólica, frequência cardíaca, temperatura corporal, oxigenação, débito urinário, ureia sérica, leucometria, sódio, potássio, bicarbonato e bilirrubinas séricas), idade, admissão clínica ou cirúrgica e doenças preexistentes (neoplasias metastáticas ou hematológicas e Aids). Cada parâmetro recebe uma pontuação específica, baseada em estudos de validação com milhares de pacientes internados em UTI. Os valores anotados são os piores ao longo de 24 horas de internação na UTI e a pontuação final varia entre 0 e 161 pontos. Uma equação logarítmica é usada com a pontuação final para estimar a probabilidade de óbito. O escore tem sido usado universalmente para estratificar e comparar vários grupos de pacientes gravemente doentes, incluindo pacientes sépticos e portadores de HIV. Porém, esse indicador não tem validade para prever desfechos de morbidade (ex. uso de ventilação mecânica) ou mortalidade que não seja a hospitalar (Le Gall e cols., 2005).

3.2 EXAMES LABORATORIAIS UTILIZADOS PARA DIAGNÓSTICO DE INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS:

Para diagnóstico das DFI foram utilizados métodos tradicionais como análises histopatológicas, imunoenzimáticas e culturas automatizadas. As amostras laboratoriais foram

colhidas quando o paciente apresentava critérios para sepse. A partir desse momento, eram solicitadas hemoculturas, sorologias e urinoculturas. Conforme a suspeita clínica, também era enviada amostras de secreção respiratória, LCR, tecido e/ou medula óssea. Algumas dessas amostras foram coletadas na internação hospitalar, antes da admissão na UTI.

Amostras enviadas ao Laboratório de Micologia seguiram tais procedimentos:

- 1) Urina: coleta obtida após higiene externa obtida por jato médio. Se paciente em uso de cateter vesical de demora, a coleta foi feita através deste dispositivo.
- 2) Escarro induzido/ Lavado broncoalveolar: realizado exame micológico e separação de alíquota para o laboratório de micologia para pesquisa de *Pneumocystis jirovecii* por imunofluorescência direta. No diagnóstico de pneumocistose foi utilizado como diagnóstico padrão a reação de imunofluorescência direta realizada com o kit comercial Merifluor *Pneumocystis* Kit de Imunofluorescência direta para a detecção do antígeno do *Pneumocystis jirovecii* (Meridian). Outra forma de diagnóstico foi a visualização do fungo por coloração de material enviado ao laboratório de patologia (coloração citopatológica pelo método de impregnação pela prata de Grocott).
- 3) Biópsia: coletado em dois fragmentos sendo um encaminhando para a histopatologia, conforme rotina, e outro fragmento entregue no laboratório de micologia para exame micológico. Esse procedimento foi realizado no caso de suspeição clínica de alguma lesão.
- 4) Sangue total e soro: imunodifusão dupla para *Paracoccidioides brasiliensis*, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus fumigatus* e aglutinação em partícula de látex para *Cryptococcus* sp. Quando paciente nativo do nordeste do Brasil ou com passagem por essa região foi incluído o exame de imunodifusão para *Coccidioides* sp.

5) Líquido Cefalorraquidiano (LCR): quando indicação clínica específica, esse material foi submetido ao exame micológico e ao teste de aglutinação em partícula de látex para *Cryptococcus* sp, em uma alíquota de no mínimo 2 ml. Nesse material foi realizado exame direto com tinta nanquim e cultura automatizada.

6) Hemoculturas: coletadas amostras de sangue em frasco adequado e repetido caso suspeição de sepse, seguindo critérios clínicos. O exame micológico seguiu a seguinte rotina: microscopia direta com hidróxido de sódio 10% e semeadura em meio Sabouraud-dextrose-ágar, ágar-Mycobiotic (Difco) a 25⁰C. Os isolados foram estudados quanto à sua morfologia macroscópica e microscópica a 25⁰C e a conversão à forma leveduriforme para fungos dimórficos será a 35-37⁰C. Leveduras foram identificadas através de provas morfológicas e bioquímicas.

Todas as amostras consideradas contaminação ou colonização pela equipe médica foram excluídas dos resultados.

3.3 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

A análise estatística foi realizada utilizando Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). As variáveis contínuas foram expressas em medianas e intervalos interquartis (IR: 25 – 75%). Essas foram testadas para distribuição normal usando o teste Kolmogorov-Smirnov. Quando comparados os grupos quanto à presença de DFI e mortalidade, utilizamos Mann–Whitney para as variáveis contínuas e, para as variáveis categóricas, teste Fisher. O nível de significância foi atribuído ao p valor menor ou igual a 0,05. Foram empregados modelos de regressão logística a fim de verificar os fatores associados à mortalidade. Primeiramente, foram realizados modelos simples para cada uma das variáveis explicativas. O p valor menor ou igual a 0,2 nos modelos simples ou a relevância teórica (contagem de CD4, gênero, idade) foram incluídas no modelo de regressão

logística. O modelo final foi determinado pelas variáveis significativas ($p < 0,05$) e controladas pelas demais variáveis inseridas no modelo. Por fim, foram interpretadas as razões de chance dos modelos simples (OR bruta) com seus respectivos intervalos de confiança de 95. A amostragem foi realizada por conveniência.

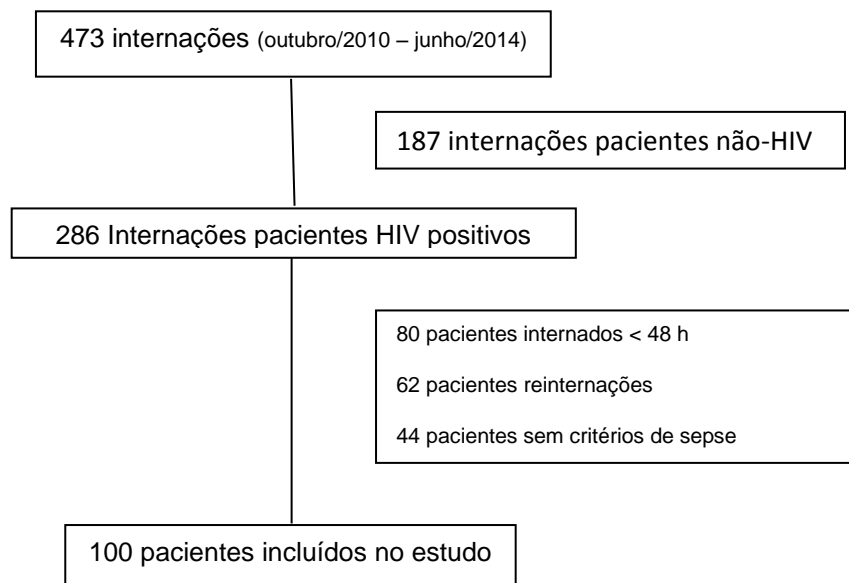
3.4 ASPECTOS ÉTICOS:

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi utilizado após aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa/IPEC (CAAE: 00891012.9.0000.5262). Após leitura e esclarecimento do termo, uma cópia foi entregue ao paciente (ou responsável) e o original foi arquivado em local adequado, preservando o devido sigilo. Como o estudo foi realizado em ambiente de terapia intensiva, os sujeitos da pesquisa inconscientes, tiveram seus TCLE assinados por representante legal.

4 RESULTADOS:

Durante 44 meses de estudo, 473 internações foram realizadas no UTI do INI/Fiocruz. Dessas, 286 pacientes eram HIV positivos. Apenas 100 preenchem os critérios para inclusão no estudo (figura 4.1). Dos pacientes internados com HIV, 80 não foram incluídos porque apresentaram tempo de internação inferior a 48 horas e 44 não apresentaram critérios de sepse. Sessenta e dois pacientes foram excluídos por apresentarem participação prévia no estudo.

Figura 4.1: Fluxograma



Os 100 pacientes incluídos no estudo apresentavam as seguintes características (tabela 4.1): predominantemente jovens com mediana de idade de 38 anos (IQ 32,2 – 45) e a maioria homens (69%). Na admissão na UTI, a mediana de linfócitos T CD4+ foi 51 células/mm³ (IQ 20 – 173), muito similar à mediana do nadir de linfócitos T CD4+ 46 células/mm³ (IQ 15,5 – 123,7) e 36% não haviam feito uso de HAART previamente. O tempo do diagnóstico de HIV até a internação foi de 32 meses (IQ 1 – 127). Na admissão da UTI, foi calculada a mortalidade estimada pelo SAPS II em 39,1% (IQ 21,2 – 57,3), com pontuação em mediana de 47 pontos (40 – 55). A mortalidade observada na UTI foi de 37% e a mortalidade hospitalar observada foi de 48%. A taxa de utilização de ventilação mecânica (VM) foi de 74% e a mediana do tempo de VM foi 10 dias (IQ 4 – 24). A mediana do tempo de internação na UTI foi de 11,5 dias (IQ 5,0 – 22,0). Sessenta e três pacientes (63%) apresentaram choque séptico durante a internação na UTI.

Tabela 4.1: Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes incluídos no estudo

	Todos pacientes (n = 100)
Idade (anos)	38,0 (32,2 – 45,0)
Gênero masculino	69 %
Tempo de diagnóstico de HIV (meses)	32 (1 - 127)
Virgem de terapia antirretroviral	36 %
Contagem de CD4+ (células/mm ³)	51 (20 - 173)
Nadir CD4+ (células/mm ³)	46,0 (15,5 - 123,7)
Carga viral (log)	4,473 (2,218 - 5,460)
Choque séptico (%)	63 %
Ventilação mecânica	74 %
Tempo de Ventilação Mecânica (dias)	10 (4 - 24)
Tempo de UTI (dias)	11,5 (5,0 – 22,0)
Mortalidade UTI	37 %
Mortalidade hospitalar	48 %
SAPS II (pontos)	47 (40 – 55)
SAPS II (% mortalidade)	39,1 (21,2 – 57,3)

Durante o tempo do estudo, foram diagnosticadas 37 doenças fúngicas invasivas em 34 pacientes dos 100 pacientes analisados. A comparação entre a casuística de pacientes quanto à presença de DFI foi descrita na tabela 4.2, abaixo. Não observamos diferença estatística entre idade e gênero nos dois grupos. A condição de nunca ter usado terapia antiretroviral se mostrou similar nos dois grupos. As variáveis sobre a imunidade celular foram similares também nos dois grupos, cabendo enfatizar a baixa contagem de linfócitos T CD4, semelhante ao nadir. Em relação à carga viral, esta se encontrava elevada nas duas populações. Quanto às variáveis de gravidade, não houve diferença entre a necessidade de uso da ventilação mecânica, bem como seu tempo de uso. Quando usado o escore prognóstico SAPS II, a predição de mortalidade desse método foi menor que a mortalidade hospitalar observada.

Nessa análise, as variáveis consideradas estatisticamente significativas foram a presença de choque séptico e a mortalidade na UTI. Sobre a presença de choque séptico, este foi observado em 79,4% dos pacientes com DFI e em 54,5% dos pacientes que não apresentavam diagnóstico de DFI ($p = 0,016$). Quando avaliada mortalidade na UTI, a diferença foi de 28,6 pontos percentuais entre a casuística diagnosticada com DFI (55,8%) comparada à amostra sem DFI (27,2 %) ($p=0,008$).

Tabela 4.2: Comparação das características clínicas e epidemiológicas dos 100 pacientes incluídos no estudo, segundo a presença de Doença Fúngica Invasiva diagnosticada.

	Presença Doença Fúngica Invasiva (n = 34)	Ausência Doença fúngica invasiva (n = 66)	p valor
Idade (anos)	37 (33,0 – 45,0)	38 (31,0 – 45,0)	0,679
Gênero masculino (%)	24 (70,5)	48 (72,7)	1,000
Tempo de diagnóstico de HIV (meses)	11,5 (1,0 - 130,7)	37,0 (2,0 - 127,0)	0,455
Virgem de terapia antirretroviral (%)	15 (44,1)	21 (31,8)	0,273
Contagem de CD4+ (células/mm ³)	45,5 (18,5 - 107,5)	56,5 (21,5 - 213,2)	0,356
Nadir CD4+ (células/mm ³)	45,5 (18,0 - 93,2)	47 (14,5 - 152,0)	0,354
Carga viral (log)	4,1 (2,1 - 5,5)	4,54 (2,5 - 5,4)	0,056
Choque séptico (%)	27 (79,4)	36 (54,5)	0,016
Ventilação mecânica (%)	28 (82,3)	46 (69,6)	0,230
Tempo de Ventilação Mecânica (dias)	8,5 (3,7 - 20,7)	11,0 (4,0 - 21,7)	0,929
Tempo de UTI (dias)	13,5 (3,7 - 23,2)	10,0 (5,0 - 22,0)	0,609
Mortalidade UTI (%)	19 (55,8)	18 (27,2)	0,008
Mortalidade hospitalar (%)	21 (61,7)	27 (40,9)	0,058
SAPS II (pontos)	47 (39 - 59)	48 (41 - 55)	0,460
SAPS II (% mortalidade)	39,1 (22,9 - 66,0)	41,4 (26,6 - 57,3)	0,745

Resultados expressos em mediana e intervalo interquartil

Durante o período do estudo, 37 pacientes evoluíram para óbito na UTI. A comparação entre a amostra de pacientes que sobreviveram ou não foi descrita na tabela 4.3. Nesta, as variáveis consideradas estatisticamente significativas foram: uso de ventilação mecânica, presença de choque séptico e diagnóstico de DFI. A necessidade da ventilação mecânica é, per si, um fator de gravidade. Sobre esta variável foi observado que 100% dos pacientes que foram a óbito utilizaram ventilação mecânica e, dos que sobreviveram, 58,7% precisaram de tal recurso. A presença de choque séptico foi maior na amostra que foi a óbito (81,0%) comparado à amostra da alta da UTI (52,3%). Quando avaliada a variável diagnóstico de DFI observou-se que 51,3% que não sobreviveram apresentavam DFI comparado a 23,8% de diagnóstico de DFI nos sobreviventes.

Tabela 4.3: Comparação das características clínicas e epidemiológicas entre sobreviventes e não sobreviventes.

	Não sobreviventes (n = 37)	Sobreviventes (n = 63)	p valor
Idade	41 (34,5 – 47)	37 (30 – 43)	0,057
Gênero masculino	28 (75,6%)	41 (65,0%)	0,370
Contagem de CD4 (cél/mm ³)	50 (23 – 119)	56 (18 – 205)	0,071
Tempo de HIV (meses)	22 (1,00 – 113,5)	37 (2,00 – 134)	0,331
Ventilação mecânica	37 (100%)	37 (58,7%)	0,0001
Choque séptico	30 (81,0%)	33 (52,3%)	0,005
Virgem de terapia antiretroviral	16 (43,2%)	20 (31,7%)	0,285
Diagnóstico de DFI	19 (51,3%)	15 (23,8%)	0,008

Resultados expressos em mediana e intervalo interquartil

A tabela 4.4 demonstra a regressão logística - conforme método descrito na seção específica - para desfecho mortalidade na UTI. As variáveis consideradas estatisticamente significativas foram idade, presença de choque séptico e diagnóstico de DFI na internação na UTI. O diagnóstico de choque séptico determina uma razão de chances de 3,46 de risco de morte (IC de 95%: 1,19 – 10,01). O diagnóstico de DFI determinou uma chance de morte 2,90 maior que a amostra sem esse diagnóstico (IC: 1,09 – 7,73).

Tabela 4.4: Regressão logística para desfecho mortalidade na UTI

Variáveis	p valor	R.C	I.C. de 95%
Idade	0,01	0,94	0,89 – 0,99
CD4	0,12	1,00	0,99 – 1,01
Choque séptico	0,02	3,46	1,19 – 10,01
Diagnóstico de DFI	0,03	2,90	1,09 – 7,73

R.C. Razão de chances; I.C. Intervalo de confiança.

A tabela 4.5 demonstra a regressão logística conforme método descrito na seção específica para desfecho mortalidade hospitalar. As variáveis consideradas estatisticamente significativas foram idade, presença de choque séptico e contagem de linfócitos CD4+ no momento da internação. O diagnóstico de choque séptico determina uma razão de chances de 4,35 de risco de morte (IC de 95%: 1,59 – 11,88). A presença de doença fúngica invasiva não demonstrou ser estatisticamente significativa no desfecho mortalidade hospitalar.

Tabela 4.5: Regressão logística para desfecho mortalidade hospitalar

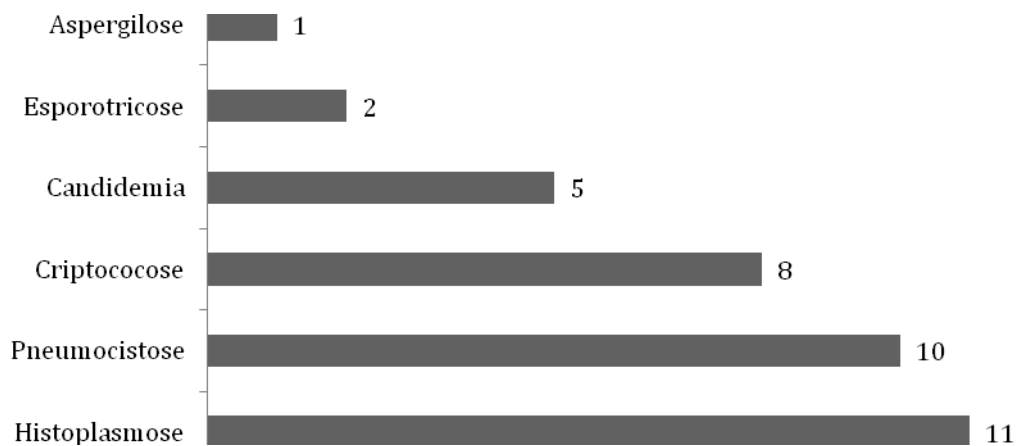
Variáveis	p valor	R.C	I.C. de 95%
Idade	0,01	0,94	0,90 – 0,99
Contagem de CD4	0,03	1,00	1,00 – 1,01
Choque séptico	0,00	4,35	1,59 – 11,88
Diagnóstico de DFI	0,26	1,74	0,66 – 4,61

R.C. Razão de chances; I.C. Intervalo de confiança.

Na amostra estudada, foram diagnosticadas 37 DFI em 34 pacientes (gráfico 4.1). Houve 3 casos de coinfeção fúngica: 2 pacientes com pneumocistose e criptococose e 1 com pneumocistose e candidemia invasiva.

As doenças fúngicas foram diagnosticadas previamente à admissão na UTI em 5 pacientes (13% dos pacientes com DFI). Foram as seguintes: 2 pacientes com esporotricose, 1 com histoplasmose, 1 com criptococose e 1 com aspergilose. O restante dos pacientes (87%) com DFI foram diagnosticados durante a permanência na UTI.

Gráfico 4.1: Frequência do Diagnóstico de Infecções Fúngicas Invasivas dos pacientes incluídos no estudo



4.1 HISTOPLASMOSE

A patologia mais identificada foi a histoplasmose (n = 11), sendo 8 identificadas em amostras da medula óssea por crescimento de *H. capsulatum* em cultura ou identificação de leveduras na coloração da histopatologia. Outras identificações foram realizadas por sorologia em sangue periférico, cultura em amostra de sangue periférico e por crescimento em amostra de secreção respiratória. A sorologia foi positiva em apenas 3 amostras das 9 amostras colhidas.

Na amostra, houve predomínio de pacientes masculinos (n = 9); a mediana de CD4 foi 79 células/mm³ (IQ 18 – 187), a idade média foi de aproximadamente 38 anos (mediana 37 anos). Quatro pacientes já haviam sido experimentados à terapia HAART e o tempo de diagnóstico de HIV calculado em 15 meses (IQ 1 – 100). Apenas 1 paciente não apresentou choque séptico com necessidade de amina vasoativa. A mortalidade demonstrou-se alta, apenas 4 pacientes obtiveram alta da UTI, com tempo de internação nesta unidade de 4 dias (IQ 2 – 12) e 3 pacientes obtiveram alta hospitalar. A associação entre histoplasmose e tuberculose foi comprovada em 2 pacientes.

Figura 4.2: Descrição de sítio de infecção e método utilizado na identificação de histoplasmose.

Pacientes	Material			
	MO	Sangue	Sorologia	ST
1	Verde	Vermelha	Verde	Cinza
2	Verde	Vermelha	Vermelha	Cinza
3	Vermelha	Vermelha	Vermelha	Verde
4	Verde	Vermelha	Cinza	Cinza
5	Cinza	Verde	Vermelha	Verde
6	Verde	Verde	Vermelha	Cinza
7	Verde	Vermelha	Vermelha	Vermelha
8	Verde	Vermelha	Cinza	Cinza
9	Verde	Verde	Verde	Cinza
10	Vermelha	Vermelha	Verde	Cinza
11	Verde	Vermelha	Vermelha	Cinza

A cor verde identifica exame positivo. A vermelha, negativo e cinza não realizado

4.2 PNEUMOCISTOSE

Nos indivíduos diagnosticados laboratorialmente com pneumocistose (N = 10), apresentavam história clínica compatível, hipoxemia ou dessaturação na admissão hospitalar, contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 100 células/mm³. A causa de admissão na UTI foi insuficiência respiratória e todos foram submetidos à ventilação mecânica invasiva por aproximadamente 14 dias (mediana 9,5 dias, IQ 6,5 – 21). A identificação de *Pneumocystis jirovecii* foi feita por citopatologia e/ou imunofluorescência indireta do material respiratório.

Na tabela abaixo, foram mostrados dados dos pacientes tratados para PCP aplicados ao score proposto por Smith. Demonstramos, na coluna tratamento, os pacientes tratados pra PCP (N = 47) e, na coluna diagnóstico, aqueles em que o resultado etiológico foi possível (N = 10). Na coluna “tratados” estão incluídos os pacientes tratados empiricamente e com diagnóstico laboratorial.

Tabela 4.6: Resultado final do escore e a probabilidade de PCP na população de estudo, proposto por Smith e col., 1992.

Escore (pontos)	Probabilidade de PCP (%)	Tratamento (n = 47)	Diagnóstico (n = 10)
< - 3	< 23	1	0
- 3 a + 6	40 -65	0	0
> + 6	> 83	16	2
> + 19	> 89	30	8

Os resultados demonstram que apenas um paciente foi tratado empiricamente com probabilidade pequena de PCP, ao passo que a maioria dos que receberam tratamento (46 pacientes) apresentava pelo menos 83% de probabilidade de estar com pneumocistose. Da amostra diagnosticada laboratorialmente todos apresentavam probabilidade maior que 83% de apresentar a doença.

Os resultados abaixo demonstram os mesmos pacientes tratados para PCP, avaliados segundo o escore proposto por Maillet e colaboradores. Os 10 pacientes com exame laboratorial específico para PCP estão no grupo de confirmados. Aproximadamente um terço (31,9%) são classificados como doença provável e 36,2% como possível. Apenas 10,6% são classificados como outros. A justificativa de tratamento nesse grupo se fez pela gravidade do quadro clínico, mesmo quando apresentavam outros diagnósticos.

Tabela 4.7: Resultado final do escore e a probabilidade de PCP na população de estudo, proposto por Maillet e col.

	Pacientes tratados	
	(n = 47)	(%)
PCP Confirmada	10	21,3
PCP Provável	15	31,9
PCP Possível	17	36,2
Outros diagnósticos	5	10,6

4.3 CRIPTOCOCOSE (n = 8)

Oito indivíduos receberam diagnóstico de criptococose por *Cryptococcus neoformans*. Seis amostras foram positivas na aglutinação pelo látex em sangue periférico (2 não foram colhidas). O exame no LCR foi realizado em todos os 8 pacientes, 7 deles apresentaram resultado positivo. Atribui-se o resultado negativo de 1 dos exames liquóricos ao uso prévio de anfotericina B pela paciente. Esta abandonou a profilaxia secundária da criptococose feita na unidade de Hospital Dia.

Figura 4.3: Descrição de sítio de infecção e método utilizado na identificação de criptococose.

Pacientes	Material/Espécime						
	Látex sangue	Hemocultura	Urinocultura	Nanquim	Látex LCR	Cultura LCR	
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							

A cor verde identifica exame positivo. A vermelha, negativo e cinza não realizado.

A causa de internação na UTI foi por insuficiência respiratória (3) ou rebaixamento do nível de consciência (5), o tempo mediano de permanência foi 15 dias (IQ 4,75 – 20,5) e apenas 2 pacientes evoluíram para óbito na unidade. A mediana de CD4 29 células/mm³ (IQ 11,5 – 68,5) e tempo mediano de diagnóstico de 35 meses (IQ 3 – 217).

4.4 CANDIDEMIA INVASIVA

Todas as candidemias foram consideradas infecções nosocomiais, os pacientes apresentaram choque séptico e evoluíram para óbito. Em 4 amostras, foram identificadas *Candida tropicalis* e apenas uma *Candida albicans*. Esses pacientes apresentaram longo período de internação na UTI, com mediana de 40 dias (30,5 – 80,0). Além do longo período de internação, esses pacientes apresentavam como fator de risco a falência renal e o uso de hemodiálise, além de uso de antimicrobianos de amplo espectro. Nenhum apresentou abordagem cirúrgica abdominal, conhecido fator de risco. Esses pacientes, graves, permanecem maior tempo hospitalizados e recebem maior número de intervenções invasivas, predispondo ao desenvolvimento de novas infecções tais como candidemia invasiva.

4.5 ESPOROTRICOSE

Esporotricose é considerada uma zoonose endêmica na cidade do Rio de Janeiro e área metropolitana. Assim, associados à imunodepressão, esses 2 pacientes apresentavam esporotricose disseminada. Como história epidemiológica, eles haviam tido contato prévio com gatos doentes.

Um desses pacientes apresentou crescimento de *Sporotrix schenkii* na cultura do LCR, demonstrando invasão do SNC pelo fungo. Ambos foram tratados com anfotericina B e apresentaram sepses bacterianas de foco cutâneo, uma vez que eram lesões cutâneas extensas.

Figura 4.4: Descrição de sítio de infecção e método utilizado na identificação de esporotricose

Pacientes	Material/Espécime				
	Cultura Escarro	Cultura LCR	Hemocultura	Cultura tecido	Histopatológico tecido
1	Verde	Verde	Verde	Verde	Vermelha
2	Verde	Vermelha	Vermelha	Verde	Verde

A cor verde identifica exame positivo. A vermelha, negativo.

Ambos pacientes estavam internados na enfermaria do INI/Fiocruz e foram transferidos para a UTI por insuficiência respiratória e choque séptico.

4.6 ASPERGILOSE

Apenas um paciente apresentou diagnóstico de aspergilose. Ele possuía história prévia de tratamento para tuberculose e, como seqüela, alteração da estrutura pulmonar. O diagnóstico de aspergilose invasiva foi suspeitado pelo quadro clínico compatível com pneumonia, sem melhora com antibioticoterapia e confirmado pela dosagem de galactomanana sérica e sorologia positiva para *Aspergillus fumigatus*. Na tomografia computadorizada de tórax, havia imagem de condensação extensa, compatível com aspergilose pulmonar. O paciente evoluiu para óbito por choque séptico associado à fungemia. Na classificação proposta pela EORTC/MSG, esse paciente apresentou aspergilose invasiva provável.

4.7 OUTRAS INFECÇÕES:

Foram diagnosticadas infecções por microorganismos em 77 pacientes. A microbiologia recuperada durante a internação na UTI está representada na Tabela 4.8. Foram 23 pacientes diagnosticados com tuberculose (seja pulmonar ou disseminada) e 14 evoluíram para óbito na UTI (61%). A coinfeção TB/DFI foi observada em 4 pacientes: PCP (n=1), candidemia invasiva (n=1) e histoplasmose (n=2). Houve crescimento bacteriano em amostras de 45 pacientes (45%), sendo 27 consideradas infecções de corrente sanguínea. A mortalidade na UTI dos pacientes com bacteremia foi 55% (15 pacientes). Não houve diferença significativa de mortalidade quando se compara pacientes a DFI ou tuberculose (60% vs 61%, $p=0,8$). Também não houve diferença estatística quando se compara a mortalidade de pacientes com diagnóstico de DFI ou bacteremia (60% vs 55%, $p=1,0$).

Tabela 4.8: Outras infecções isoladas durante internação na UTI

Espécies isoladas durante internação na UTI	
Micobacterioses	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	23
Vírus	
HHV8 (Sarcoma de Kaposi)	3
Citomegalovírus	2
Herpes vírus simples	1
Leucoencefalopatia multifocal progressiva - LMP	1
Protozoários	
<i>Toxoplasma gondii</i>	3
Bactérias	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25
<i>Escherichia coli</i>	19
<i>Acinetobacter</i> spp	16
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11
<i>Enterobacter cloacae</i>	8
<i>Serratia marcescens</i>	5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5
<i>Enterococcus faecalis</i>	3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2
<i>Burkholderia cepacia</i>	2
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2
<i>Corynebacterium</i> sp	1
<i>Enterobacter</i> sp	1
<i>Salmonella</i> sp	1
<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1
<i>Citrobacter</i> sp	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1
<i>Rhodococcus equi</i>	1

5 DISCUSSÃO:

O estudo das Doenças Fúngicas Invasivas no paciente crítico HIV positivo é importante para melhor compreensão destas doenças. Nosso estudo tem como escopo caracterizar essa população e foi desenhado para avaliar a frequência de DFI na população descrita. Em nosso trabalho, observou-se que a DFI é uma patologia relativamente comum no paciente HIV positivo em estado crítico (37 DFI em 100 pacientes, com três coinfeções fúngicas) e é uma patologia que agrega mortalidade na UTI.

A DFI mais identificada laboratorialmente foi a histoplasmose (11 pacientes) e a PCP, a mais tratada (47 pacientes). Esse resultado diverge dos dados apresentados por Prado e colaboradores em um trabalho sobre causas de morte em HIV/Aids no Brasil. Neste, observaram que a mortalidade era maior em pacientes com diagnóstico de criptococose (50,9%), seguido por candidíase (30,2%) e histoplasmose (10,1%). Ressalta-se, no estudo, a pouca qualidade da informação devido a subnotificações e dificuldades no diagnóstico em algumas áreas do país (Prado e cols., 2009). Marukutira e colaboradores, em estudo multicêntrico realizado nos EUA, também observaram prevalência maior de *Cryptococcus* (50,0%) seguido por *Candida* (33,1%), *Histoplasma* (9,1%) e *Aspergillus* (4,4%). Esse estudo buscou e analisou dados a partir de exames positivos para fungos (Marukutira e cols., 2014). Ambos os estudos apresentaram similaridade quanto à mortalidade das DFI. Entretanto, esses estudos não podem ser comparáveis entre si, uma vez que as populações divergem quanto à gravidade e ao método de diagnóstico das DFI.

Estudos realizados em países desenvolvidos apontam para uma diminuição na incidência de doenças definidoras de Aids na população admitida na UTI (Narasimhan e cols., 2004). Conseqüente, nesses países o acesso ao sistema de saúde e à HAART levou à redução das infecções oportunistas. Todavia, nos países em desenvolvimento, as doenças definidoras

de Aids são prevalentes e com tendência de ascensão (Warnock e cols., 2007). No Brasil, uma quantidade significativa da população é admitida na UTI com infecções oportunistas: Japiassú observou que 70% da população HIV estudada apresentava infecção oportunista (Japiassú e cols., 2010). Alguns fatores determinantes para esse cenário são: o diagnóstico tardio, a adesão ruim à HAART, a falha de tratamento e/ou o pouco acesso ao sistema de saúde. Em concordância com esses resultados, observou-se que a grande maioria dos pacientes do nosso estudo (79%) apresentava infecção oportunista (n = 79).

Dados estatísticos sobre doença fúngica invasiva em pacientes HIV positivos sépticos são limitados. Sabe-se que as infecções fúngicas são tardias e agregam elevada taxa de morbidade e mortalidade no paciente grave (Pappas e cols., 2009). Além disso, o perfil de doença fúngica está relacionado à endemicidade da área estudada, ao uso de dispositivos invasivos na UTI e ao grau de imunodeficiência da população estudada.

No que concerne à coorte analisada, a histoplasmose foi a DFI mais diagnosticada. Essa frequência não foi observada em outros estudos. Uma possível justificativa para a frequência aumentada seria a gravidade da população de estudo, compatível com a forma disseminada da doença. Por outro lado, a reduzida incidência descrita na literatura pode ser atribuída à variável endemicidade deste fungo e à dificuldade de abordagem diagnóstica. Na coorte estudada, a forma mais frequente de diagnosticar a histoplasmose disseminada foi pelo estudo da medula óssea. Essa técnica foi dispensada em apenas um paciente porque houve crescimento prévio em cultura de sangue periférico. Em consonância com a literatura, observou-se que os testes sorológicos são limitados para detecção da histoplasmose em imunossuprimidos (Leimann e cols., 2005). Em nossa coorte, apenas 3 das 9 amostras foram positivas nesses testes sorológicos, resultado compatível com estudos que relatam a patogênese do *H. capsulatum* e o mecanismo imune relacionado a este fungo (Leimann e cols., 2005; Wheat e cols., 2003).

A PCP mantém-se como a principal doença definidora de Aids a despeito do acesso à HAART e do uso de quimioprofilaxia (Carmona e cols., 2011). Em conformidade com esses dados, a pneumocistose foi a patologia mais tratada e a segunda mais diagnosticada na população do estudo. Devido à dificuldade do diagnóstico etiológico da PCP, alguns escores foram desenvolvidos na tentativa de diagnosticar essa doença. Assim, em 1992, Smith e colaboradores publicaram um escore, fundamentalmente clínico, para avaliar a probabilidade de um indivíduo ter PCP (Smith e cols., 1992). Trata-se de um instrumento relativamente simples, com recursos simples de imagem (radiografia de tórax) e observações feitas à beira do leito. Esse instrumento demonstrou-se sensível, porém pouco específico no contexto de um paciente grave. Ao utilizar esse método, os 10 pacientes diagnosticados laboratorialmente com PCP apresentaram probabilidade acima de 83% de possuir a doença. Do grupo de pacientes que foram tratados, apenas um possuía uma probabilidade pequena de ter PCP, segundo o escore. Outro escore, elaborado por um grupo francês (Maillet e cols., 2014), utiliza exames laboratoriais mais modernos. Porém, esse instrumento não se aplica adequadamente ao paciente crítico porque requer que o paciente seja submetido à tomografia computadorizada de tórax. Muitas das vezes esse exame é de difícil realização pela instabilidade hemodinâmica e/ou capacidade respiratória reduzida do paciente. Além disso, é um escore elaborado para validação do método de PCR de *P. jirovecii* e faltam estudos para validação desse método em pacientes imunodeprimidos e críticos. Quando utilizamos esse instrumento para classificação dos nossos pacientes, a falta do exame de tomografia aumenta o número de pacientes do grupo considerado “possível”. Outro item requerido no grupo “provável” é a resolução completa dos sintomas após tratamento anti-PCP, desfecho difícil de precisar em um paciente sujeito a pneumonias nosocomiais associadas à ventilação mecânica. Reconhecidamente, a necessidade de VM é um fator preditor na mortalidade dos pacientes com pneumocistose (Powell e cols., 2009). Contudo, a suspeição clínica ainda é o melhor

método para diagnóstico da pneumonia por *P. jirovecii*, uma vez que o diagnóstico laboratorial é de grande dificuldade pela escassez e qualidade do material respiratório (BAL, escarro), baixa sensibilidade do método de imunofluorescência e necessidade de experiência do patologista para visualização do *P. jirovecii* em exame de microscopia. Entende-se que onde há disponibilidade de investigação laboratorial para PCP ela deve ser feita. Porém, em lugares com recursos escassos, justifica-se uma tendência de tratamento mais permissivo pela elevada letalidade da doença, dificuldade do diagnóstico laboratorial e pelo baixo custo do tratamento.

Dados já reportados mostram a criptococose como a DFI mais relacionada ao óbito (Prado e cols., 2009) e mais diagnosticada nos pacientes HIV positivos (Marukutira e cols., 2014). Porém, essa DFI não foi a de maior frequência na nossa coorte. Uma explicação seria que o paciente diagnosticado com criptococose pode não apresentar critérios de gravidade para a admissão na UTI ou critérios de sepse para entrada no protocolo. Pacientes com criptococose frequentemente são manejados na enfermaria, uma vez que a forma mais comum de apresentação é a meningoencefalite. Esse manejo pode ser feito adequadamente em uma unidade de menor complexidade, especialmente em pacientes sem complicações como hipertensão intracraniana sustentada, rebaixamento de nível de consciência ou choque séptico. Para o diagnóstico laboratorial, o exame de aglutinação em látex no soro e LCR demonstrou-se de alto rendimento, mesmo em paciente com imunidade muito baixa (mediana de CD4 29 células/mm³). O bom resultado desse método era esperado, uma vez que utiliza a pesquisa de antígenos em vez de anticorpos, estes reduzidos nos pacientes com imunodeficiência grave.

A candidemia é a DFI mais diagnosticada em estudos realizados em unidades intensivas ou hospitais terciários (Colombo e cols., 2012; Montagna e cols., 2013), mas isso não foi observado na nossa coorte. As candidemias diagnosticadas no presente estudo foram consideradas infecções nosocomiais e evento final que levou ao óbito. Nos EUA, a

candidemia é considerada a quarta causa mais comum de infecção de corrente sanguínea, são 1,5 infecções por 10.000 pacientes dia. Na Europa, essa incidência é menor, variando de 0,5 a 0,7 infecções por 10.000 pacientes dia. No Brasil, assim como nos EUA, a candidemia foi reportada como a quarta causa de infecção de corrente sanguínea associada a cuidados de saúde, porém, em uma alta incidência de 3,7 infecções por 10.000 pacientes dia (Colombo e cols., 2006). Essas diferenças entre centros podem ser, em parte, atribuídas a diferentes fatores de risco da população estudada, idade e métodos de diagnóstico empregados. A baixa incidência na nossa população pode ser atribuída a uma população mais jovem, sem neoplasia hematológica e de perfil clínico, sem abordagem cirúrgica abdominal. Porém, como fatores de risco, devemos considerar o longo período de internação, vários cursos de antimicrobianos de largo espectro para sepse e uso intensivo de dispositivos invasivos. Existe uma tendência mundial de queda da *C. albicans*, a mais isolada em candidemia, e aumento da frequência das não-albicans. Por razões desconhecidas, a *C. glabrata*, segunda mais isolada no mundo, não é muito frequente na América Latina, em que são mais isoladas as *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* (Nucci e cols., 2013). No Brasil, Colombo e colaboradores encontraram a seguinte frequência de *Candida*: 40,9% *C. albicans*, 20,9% *C. tropicalis*, 20,5% *C. parapsilosis* e 4,9% *C. glabrata* (Colombo e cols., 2006). Neste mesmo ano, esses dois autores publicaram um estudo reafirmando que a *C. tropicalis* era a segunda candidemia mais diagnosticada em adultos e idosos, além de estar relacionada a pacientes com câncer e neutropênicos (Nucci e cols., 2007). Entretanto, em 2013, Nucci observou: *C. albicans* 40,5%, *C. parapsilosis* 25,8%, *C. tropicalis* 13,2%, *C. glabrata* 10,0% e *C. krusei* 4,7% (Nucci e cols., 2013). Na Europa e nos EUA, a prevalência de *C. tropicalis* é reduzida, o que pode ser explicado pelo amplo uso de fluconazol (Abi-Said e cols., 1997). No presente estudo, a *C. tropicalis* foi isolada em quatro das cinco amostras positivas em infecção de corrente sanguínea. Destes, todos eram

adultos, sem neoplasias ou neutropenia, imunossuprimidos graves e apenas um paciente fez uso prévio de fluconazol para candidíase esofágica.

A esporotricose, como já mencionada, tornou-se um problema de saúde pública no Rio de Janeiro. Em estudo realizado também no INI/Fiocruz, Freitas e colaboradores compararam dois grupos com esporotricose HIV positivos e negativos. Nesse estudo, observou-se que a população coinfectada era predominantemente homens jovens, apresentavam doença mais grave, necessidade maior de hospitalizações e número maior de mortes que a população apenas com esporotricose. Além disso, eram pacientes imunossuprimidos e com alta replicação viral (Freitas e cols., 2014). Assim, a apresentação clínica dos nossos pacientes estava compatível com a gravidade mencionada no estudo. Ambos foram admitidos na UTI, já com diagnóstico de esporotricose disseminada, porém, o motivo da entrada foi choque séptico associado à infecção bacteriana devido às extensas lesões cutâneas apresentadas. A esporotricose foi relatada no grupo de DFI, porém não parece ter sido relacionada à causa de internação na UTI ou à causa mortis desses pacientes. Em ambos os casos relatados, os pacientes estavam internados há mais tempo no hospital e apresentaram intercorrências de infecção relacionadas aos cuidados de saúde.

Apenas um paciente foi diagnosticado com aspergilose invasiva. Segundo critérios do EORTC/MSG, esse paciente foi classificado como aspergilose provável. Uma crítica que pode ser feita a esse escore diagnóstico é que, em geral, pacientes criticamente enfermos não possuem condições clínicas para serem submetidos a procedimentos cirúrgicos no intuito de comprovação da doença. Há evidências na literatura de que a aspergilose pulmonar crônica é prevalente em indivíduos com seqüela da tuberculose. Um estudo inglês sugeriu que 10% dos pacientes que tiveram tuberculose pulmonar e 22% dos pacientes com cavitação desenvolverão aspergilose pulmonar crônica (Ohba e cols., 2012). Porém, esse paciente não apresentava quaisquer manifestações respiratórias antes da aspergilose disseminada. A

explicação para esse curso invasivo da doença torna-se difícil pela singularidade do caso, o uso regular de TARV e a imunidade elevada ($CD4 = 517$ células/mm³).

Os microorganismos isolados durante a internação na UTI são esperados para uma população crítica, suscetível à sepse. Destaca-se a alta frequência de pacientes com tuberculose, evidenciando o caráter endêmico dessa doença na nossa população. Além da presença de alguns pacientes com coinfeção fungo-micobactéria (n=4), a mortalidade dos pacientes com tuberculose foi elevada, praticamente igual à mortalidade dos pacientes com DFI (em torno de 60%). Sobre a identificação de bactérias, os nossos resultados seguem a casuística da microbiologia de sepse em outras populações; *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae* são os Gram-positivos mais isolados, enquanto *Escherichia coli*, *Klebsiella spp* e *Pseudomonas aeruginosa* predominavam entre os Gram-negativos (Angus e cols., 2013). Em nosso estudo, observamos que a maior parte das identificações foram de bactérias Gram-negativas (*P. aeruginosa*, *E. coli*, *Acinetobacter sp* e *Klebsiella sp*) e poucas bactérias Gram-positivas (*S. pneumoniae*). Apesar de não ser o escopo do estudo, as infecções bacterianas e micobacterianas fazem parte de quase metade do quadro de sepse da população HIV positiva desta coorte.

A mortalidade entre os pacientes portadores de DFI na UTI demonstrou-se elevada em nosso estudo. A mortalidade apresentada por Marukutira e col. em pacientes HIV com DFI foi inferior à observada na nossa coorte. Entretanto, não se tratava de pacientes graves mas apenas internados em hospitais. Recentemente, um estudo realizado em hospital brasileiro mostrou uma taxa de letalidade de 37,7% associada a DFI em pacientes HIV positivos. Contudo, novamente, a população estudada não era criticamente enferma (de Oliveira e cols., 2014).

Assim como demonstrado por Japiassú e colaboradores, os parâmetros frequentemente associados a prognóstico em pacientes HIV positivos (contagem de linfócitos T CD4+, carga viral, tempo de infecção pelo vírus) não influenciaram diretamente a mortalidade na UTI (Japiassú e cols., 2010). A presença de DFI e choque séptico foram determinantes na mortalidade na UTI. No entanto, apenas idade e sepse grave/choque séptico foram fatores associados à mortalidade hospitalar, enquanto a contagem de células T CD4 apresentou resultado significativo de forma limítrofe (odds 1,00, IC 95% 1,00-1,01). Nossa conclusão é que a DFI parece ser mais impactante na mortalidade precoce, durante a permanência na UTI, ao passo que infecções associadas à sepse por outros microorganismos influenciam a mortalidade hospitalar. Uma possível explicação é o atraso no diagnóstico ou a dificuldade de reconhecimento das infecções fúngicas em geral; a DFI parece ser letal em menos tempo que outros microorganismos.

Há limitações neste estudo que devem ser consideradas. O tamanho da casuística foi de 100 pacientes e tivemos dificuldade para avaliar o tamanho amostral, pela paucidade de estudos específicos de DFI em pacientes graves e HIV positivos. O fato de ter sido conduzido em apenas um centro limita a generalização dos dados para a população geral de pacientes HIV positivos. O uso de métodos tradicionais que comumente apresentam limitação de sensibilidade e especificidade prejudicam ou atrasam o diagnóstico das DFI. A frequência relativamente baixa de infecções por *Candida sp* na coorte apresentada pode ser explicada pelo perfil clínico dos pacientes, sem intervenção cirúrgica. Porém, esse argumento é contraposto pelo fato do paciente HIV positivo grave receber antibioticoterapia de largo espectro, seja por sucessivas sepses ou por profilaxias que necessitam.

6 Conclusões:

A doença fúngica invasiva é comum no grupo de pacientes HIV positivos que necessitam internação por motivos clínicos na UTI. A doença fúngica invasiva é letal, sendo fator independentemente associada à mortalidade na UTI, conjuntamente com idade e presença de sepse grave. São patologias que merecem investigação agressiva pela gravidade, com métodos diagnósticos específicos, que devem ser realizados precocemente na admissão desse tipo de paciente na UTI - se não pesquisado anteriormente. A acurácia dos métodos diagnósticos é boa para algumas infecções fúngicas como histoplasmose e criptococose, porém ainda deficiente para outras infecções diagnosticadas predominantemente pela clínica e os exames de imagem, como pneumocistose.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

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

Adhikari NK, Fowler RA, Bhagwanjee S, Rubenfeld GD. Critical care and the global burden of critical illness in adults. *Lancet* 2010; 376:1339-46.

Afessa B, Green B. Clinical course, prognostic factors, and outcome prediction for HIV patients in the ICU. The PIP (Pulmonary complications, ICU support, and prognostic factors in hospitalized patients with HIV) study. *Chest* 2000; 118:138–145.

Akgün KM, Pisani M, Crothers K. The Changing Epidemiology of HIV-Infected Patients in the Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med* 2011; 26(3):151-64.

Alexopoulos. Deoxyribonucleic acid of fungi. *Bacteriol Rev.* 1970 June; 34(2): 126–154.

Amancio RT, Japiassú AM, Gomes RN, Mesquita EC, Assis EF, et al. The innate immune response in HIV/AIDS septic shock patients: a comparative study. *PloS One* 2013;8(7):e68730.

Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated cost of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303-10.

Angus DC, Van der Poll T. Severe Sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013; 369(21):2063.

Arteaga HE, Grande AE. Invasive pulmonary aspergillosis in AIDS. *Rev Iberoam Micol* 1999; 16(4):211-5.

Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983 May 20; 220(4599):868-71.

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101:1644-1655.

Brito LR, Guimaraes T, Nucci M, Rosas RC, Paula Almeida L, Da Mata DA, Colombo. Clinical and microbiological aspects of candidemia due to *Candida parapsilosis* in Brazil tertiary care hospitals. *Med Mycol* 2006; 44:261-266.

Brodt HR, Kamps BS, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm EB. Changing incidence of AIDS-defining illness in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1997; 11:1731-1738.

Brown GD, Denning DW, Gow NA, Levitz SM, Netea MG, White TC. The hidden killers: Human fungal infections. *Sci Transl Med* 2012; 4(165):165rv13.

Brown GD, Denning DW, Levitz SM. Tackling human fungal infections. *Science* 2012; 336(6082):647

Casalino E, Wolff M, Ravaud P, Choquet C, Bruneel F, Regnier B. Impact of HAART advent on admission patterns and survival in HIV-infected patients admitted to an intensive care unit. *AIDS* 2004; 18(10):1429–1433.

Carmona EM, Limper AH. Update on the diagnosis and treatment of *Pneumocystis pneumonia*. *Ther Adv Respir Dis* 2011; 5(1):41-59.

Centers for Disease Control and Prevention (US). Epidemiologic Notes and Reports Update on Kaposi's Sarcoma and Opportunistic Infections in Previously Healthy Persons -- United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982; 31:300-301.

Centers for Disease Control and Prevention (US). Update on Acquired Immunodeficiency syndrome (AIDS). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982; 31:507-514.

Centers for Disease Control and Prevention (US). Update on Acquired Immunodeficiency syndrome (AIDS) among patients with hemophilia A. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982; 31: 644-646.

Centers for Disease Control and Prevention (US). Possible transfusion-associated acquired Immune deficiency syndrome AIDS - California. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982; 31:652-654.

Centers for Disease Control and Prevention (US). Revision of CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1987; 36:1S-15S.

Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Nouér SA, Arthington-Skaggs B, da Matta DA, Warnock D, Morgan J. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. J Clin Microbiol 2006; 44:2816-2823.

Colombo AL, Guimarães T, Camargo LFA, Richtmann R, Queiroz-Telles FD, Salles MJ, et al. Brazilian guidelines for the management of candidiasis: a joint meeting report of three medical societies – Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia, Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Braz J Infect Dis 2012; 16(Suppl.1):S1-S34.

Colombo AL. Curso sobre infecção em paciente grave. Epidemiologia, diagnóstico e tratamento das infecções fúngicas em UTI. AMIB/SBI 2007; 9-32.

- Christaki E, Opal SM. Is the mortality rate for septic shock really decreasing? *Curr Opin Crit Care* 2008; 14:580-586.
- Coquet I, Pavie J, Palmer P, Barbier F, Legriel S, Mayaux J, et al. Survival trends in critically ill HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era. *Crit Care* 2010; 14(3):R107.
- Curtis JR, Yarnold PR, Schwartz DN, Weinstein RA, Bennett CL. Improvements in outcomes of acute respiratory failure for patients with human immunodeficiency virus-related *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:393-398.
- Darling ST. The morphology of the parasite (*Histoplasma capsulatum*) and the lesions of histoplasmosis, a fatal disease of the tropical America. *J Exp Med.* 1909 Jul 17;11(4):515-31.
- Davaro RE, Thirumalai A. Life-Threatening Complications of HIV Infection. *J Intensive Care Med* 2007; 22:73-81.
- De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1813-21.
- de Oliveira RB, Atobe JH, Souza SA, de Castro Lima Santos DW. Epidemiology of invasive fungal infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome at a reference hospital for infectious diseases in Brazil. *Mycopathologia* 2014; 178(1-2):71-78.
- Dore GJ, Li Y, McDonald A, Ree H, Kaldor JM. Impact of highly active antiretroviral therapy on individual AIDS -defining illness incidence and survival in Australia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:388-395.

Ellis DH, Pfeiffer TJ. Natural habitat of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. *J Clin Microbiol.* 1990 July; 28(7): 1642–1644.

Fauci AS, Pantaleo G, Stanley S, Weissman D. Immunopathogenic mechanisms of HIV infection. *Ann Intern Med* 1996; 124: 654-663.

Food and Drug Administration. Approved generic formulations of antiretroviral drugs used in the treatment of HIV infection. EUA. FDA, 2015. [acesso em:08/10/2015]. Disponível em: <http://www.fda.gov/drugs>.

Freitas DF, Valle AC, da Silva MB, Campos DP, Lyra MR, de Souza RV, et al.

Sporotrichosis: An Emerging Neglected Opportunistic Infection in HIV-Infected Patients in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8(8):e3110.

Gallant JE. HIV guide. Management of HIV infection and its complications. 12. ed. Jones & Bartlett; 2012. p. 235-238.

Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, Shearer GM, Kaplan M, Haynes BF, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 1984; 224(4648):500-3.

Garry RF, White MH, Gottlieb AA, Elvin-Lewis M, Gottlieb MS, Witte CL, et al.

Documentation of AIDS virus infection in the United States in 1968. *JAMA* 1988; 260:2085-2087.

George S, Deepe Jr. *Histoplasma capsulatum*. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7. ed. Philadelphia: Elsevier; 2010. p. 1727-1735.

Greenberg JA, Lennox JL, Martin GS. Outcomes for critically ill patients with HIV and severe sepsis in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Crit Care* 2012; 27:51-7.

Grinsztejn B, Luz PM, Pacheco AG, Santos DV, Velasque L, et al. Changing mortality profile among HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil: shifting from AIDS to non-AIDS related conditions in the HAART era. *PLoS One*. 2013;8(4):e59768.

Gulik RM, Hirsch MS, Clifford LH. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. US Department of Health and Human Services 2014. [acesso em:4/7/2015]. Disponível em <http://AIDSinfo.nih.gov>.

Gutierrez EB, Santos SS, Shikanai-Yasuda MA, Boulos M. Retrovírus e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. In: Coura JR. Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013. v.II, p. 1921-1934.

Huang L, Quartin A, Jones D, Havlir DV. Intensive Care of Patients with HIV Infection. *N Engl J Med* 2006, 355:173-181.

Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, Brooks JT, Pau A, Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infectious in HIV-infected adults and adolescents. CDC. *MMWR Recomm Rep* 2009; 58(RR-4):1-207.

Kauffman CA. Histoplasmosis: A Clinical And Laboratory Update. *Clin. Microbiol. Rev.* 2007; 20:115–132.

Kedzierska K, Crowe SM. The role of monocytes and macrophages in the pathogenesis of HIV-1 infection. *Curr Med Chem* 2002; 9:1893-1903.

Kumar G, Kumar N, Taneja A, Kaleekal T, Tarima S, McGinley E, et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). *Chest* 2011; 140:1223-3.

Lazéra M, Gutierrez-Gallardo MC, Cavalcanti MAS, Wanke B. Criptococose. In: Coura JR. Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013. v.II, p. 1250-1260.

Leimann BCQ, Pizzini PV, Muniz MM, Albuquerque PC, Monteiro PCF et al.

Histoplasmosis in a Brazilian center: clinical forms and laboratory tests. *Rev Iberoam Micol* 2005; 22: 141-146.

Le Gall JL, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270:2957-2963.

Le Gall JL, Neumann A, Hemery F, Bleriot JP, Fulgencio JP, et al. Mortality prediction using SAPS II: an update for French intensive care units. *Crit Care* 2005; 9:R645-R652.

Lemp GF, Payne SF, Temelso DN, Rutherford GM. Survival trends for patients with AIDS. *JAMA* 1990; 264:402-405.

Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001

SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250-6.

Mack KA, Ory MG. AIDS and older Americans at the end of the Twentieth Century. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33(suppl 2):S68-S75.

Maillet M, Brion JP, Maubon D, Brion JP, François P, Molina L, Stahl JP et al. Pneumocystis jirovecii (Pj) quantitative PCR to differentiate Pj pneumonia from Pj colonization in immunocompromised patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33(3):331-6.

Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence* 2014;5(1):4-11.

Marukutira T, Huprikar S, Azie N, Quan SP, Meier-Kriesche HU, Horn DI. Clinical characteristics and outcomes in 303 HIV-infected patients with invasive fungal infections: data from the Prospective Antifungal Therapy Alliance registry, a multicenter, observational study. *AIDS (Auckl)* 2014; 6:39-47.

Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Boletim Epidemiológico. AIDS no Brasil: epidemia concentrada e estabilizada em populações de maior vulnerabilidade. Brasília; Ministério da Saúde, 2012.

Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Boletim Epidemiológico. A situação da infecção por HIV/AIDS no Brasil. Brasília; Ministério da Saúde, 2014.

Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, AIDS e hepatites virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília; Ministério da Saúde, 2013.

Mitchell TG, Perfect JR. Cryptococcosis in the era of AIDS--100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8(4): 515–548.

Moh R, Danel C, Messou E, Ouassa T, Gabillard D, Anzian A, et al. Incidence and determinants of mortality and morbidity following early antiretroviral therapy initiation in HIV-infected adults in West Africa. *AIDS* 2007; 21: 2483–2491.

Moir S, Ogwaro KM, Malaspina A, Vasquez J, Donoghue ET, Hallahan CW, et al. Perturbations in B cell responsiveness to CD4+ cell help in HIV-infected individuals. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 6057-6062.

Montagna MT, Caggiano G, Lovero G, De Giglio O, Coretti C, Cuna T, et al. Epidemiology of invasive fungal infections in the intensive care unit: results of a multicenter Italian survey (AURORA Project). *Infection* 2013;41(3):645-53.

Moore RD, Hidalgo J, Sugland BW, Chaisson RE. Zidovudine and natural history of the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1991; 324:1412-1416.

Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, Tiraboschi IN, Cortes J, Zurita J, et al. Epidemiology of Candidemia in Latin America: A Laboratory-Based Survey. *PLoS One* 2013; 8(3): e59373.

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

Nucci M, Queiroz-Telles F, Tobo AM, Restrepo A, Colombo AL. Epidemiology of Opportunistic Fungal Infections in Latin America. *Clin Infect Dis* 2010; 51(5):561–570.

Narasimhan M, Posner AJ, De Palo VA, Mayo PH, Rosen MJ. Intensive care in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Chest* 2004;125(5): 1800-1804.

Ohba H, Miwa S, Shirai M, Kanai M, Eifuku T, Suda T, et al. Clinical characteristics and prognosis of chronic pulmonary aspergillosis. *Respir Med* 2012; 106:724 – 729.

Organização Mundial da Saúde. Global summary of the HIV/AIDS epidemic. Geneva: WHO 2013. [acesso em:4/7/2015]. Disponível em <http://www.who.int/hiv/data>.

Organização Mundial da Saúde. Interim proposal for a WHO staging of system for HIV infection and diseases. *Wkly Epidemiol Rec* 1990; 65:221-224.

Organização Mundial da Saúde. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adult and children. Geneva: WHO 2009. [acesso em:4/7/2015]. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hivstaging/en/index.html>.

Pacheco AG, Tuboi SH, Faulhaber JC, Harrison LH, Schechter M. Increase in Non-AIDS Related Conditions as Causes of Death among HIV-Infected Individuals in the HAART Era in Brazil. *Plos One* 2008;3(1):e1531.

Pacheco AG, Tuboi SH, May SB, Moreira LFS, Ramadas L, Nunes EP, et al. Temporal Changes in Causes of Death Among HIV-Infected Patients in the HAART Era in Rio de Janeiro, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009, 51:624-630.

Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338(13):853–860.

Pape JW, Liautaud B, Thomas F, Mathurin JR, St Amand MM, Boncy M, et al. Characteristics of the acquired Immune deficiency syndrome (AIDS) in Haiti. *N Engl J Med* 1983; 309:945-950.

Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2009 Update by Infectious Disease Society of America. *CID* 2009; 48:503-35.

Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV. *AIDS* 2009; 23(4):525-530.

Phair J, Muñoz A, Detels R, Kaslow R, Rinaldo C, Saah A. The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. Multicenter AIDS Cohort Study Group. *N Engl J Med* 1990; 322:161-165.

Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Cryptococcal Disease. 2010 Update by Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50(3):291-322.

Perfect JR. Fungal diagnosis: how do we do it and can we do better? *Current Medical Research & Opinion* 2013; 29(S4):3-11.

Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20:133-163.

Powell K, Davis JL, Morris AM. Survival for Patients With HIV Admitted to the ICU Continues to Improve in the Current Era of Combination Antiretroviral Therapy. *Chest* 2009; 135:11–17.

Prado M, da Silva MB, Laurenti R, Travassos LR, Taborda CP. Mortality due to systemic mycoses as a primary cause of death or in association with AIDS in Brazil: a review from 1996 to 2006. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2009; 104(3): 513-521.

Rosen MJ, Narasimhan M. Critical care of immunocompromised patients: Human immunodeficiency virus. *Crit Care Med* 2006; 34(S9):245-250.

Rex JH, Okhuysen PC. *Sporothrix schenckii*. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7. ed. Philadelphia: Elsevier; 2010. p. 3271-3276.

Sales Júnior JA, David CM, Hatum R, Souza PCSP, Japiassú A, Pinheiro CTS, et al. Sepse Brasil: estudo epidemiológico da sepse em unidades de terapia intensiva brasileiras. *Rev Bras Ter Intens* 2006; 18:9-17.

Sax PE. Pulmonary Manifestations of Human Immunodeficiency Virus Infection. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7. ed. Philadelphia: Elsevier; 2010. p. 1727-1735.

Schneider E, Whitmore S, Glynn KM, Dominguez K, Mitsch A, McKenna MT. Revised surveillance case definitions for HIV infections among adults, adolescents, and children age < 18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to < 13 years – United States, 2008. *MMWR Recomm Rep* 2008; 5(57):1-12.

Silva-Vergara ML, Maneira FR, De Oliveira RM, Santos CT, Etchebehere RM, Adad SJ. Multifocal sporotrichosis with meningeal involvement in a patient with AIDS. *Med Mycol* 2005; 43:187-190.

Smith D, Forbes A, Gazzard B. A simple scoring system to diagnose *Pneumocystis carinii* pneumonia in a high-risk individuals. *AIDS* 1992; 6(3):337-338.

Sterling TR, Chaisson. General Clinical Manifestations of Human Immunodeficiency Virus Infection. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7. ed. Philadelphia: Elsevier; 2010. p. 1705-1249.

Tan K, Roda R, Ostrow L, et al. PML-IRIS in patients with HIV infection: Clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology*. 2009; 72(17):1458–1464.

Thomas CF, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med*. 2004; 350:2487-2498.

Vicent JL, Opal S, Marshall J, Tracey K. Sepsis definitions: time for change. *Lancet* 2013; 381:774-75.

Warnock DW. Trends in the epidemiology invasive fungal infections. *Jpn J Med Mycol* 2007; 48:1-12.

Wheat LJ, Kauffman CA. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 1-19, vii.

Zancopé-Oliveira RM, Muniz MM, Wanke B. Histoplasmose. In: Coura JR. *Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013. v.II, p. 1238-1249.

Zhu T, Korber BT, Nahmias AJ, Hooper E, Sharp PM, Ho DD. African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. *Nature* 1998; 391:594-597.

ANEXO 1: ESCORE PROGNÓSTICO SAPS II

SAPS II (expanded)

Type of admission 0	Chronic diseases 0	Glasgow 0
Age 0	Syst. Blood Pressure 0	Heart rate 0
Temperature 0	If MV or CPAP PaO2/FIO2(mmHg) 0	Urine output 0
Serum Urea or BUN 0	WBC 0	Potassium 0
Sodium 0	HCO3 ⁻ 0	Bilirubin 0

[Definitions](#)

SAPS II = 0
(value may be entered directly)

Age 0	Sexe 0	Length of hospital stay before ICU admission 0
Patient's location before ICU 0	Clinical Category 0	Intoxication 0

SAPS II (expanded) = 0
(SAPS II (expanded) = 0.0742 * SAPS II + Sum of these six variables)

Predicted Mortality = 0 Clear	$\text{Logit} = -14.4761 + 0.0844 * \text{SAPS II}(\text{expanded}) + 6.6158 * \log[\text{SAPS II}(\text{expanded}) + 1]$ $\text{Predicted Mortality} = \frac{e^{\text{Logit}}}{1 + e^{\text{Logit}}}$
-------------------------------------	--

APÊNDICE 1: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título: DIAGNÓSTICO DE INFECÇÕES FÚNGICAS EM PACIENTES SIDA/HIV INTERNADOS NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DO IPEC/FIOCRUZ - FUNGUTI

Justificativa e objetivos

Este estudo visa aperfeiçoar o diagnóstico de infecções fúngicas em pacientes portadores do HIV e contribuir para o tratamento precoce dessas doenças.

Proposta do Estudo

O Sr(a) _____ está sendo convidado a participar deste estudo, para ampliar o diagnóstico de infecções fúngicas na unidade de terapia intensiva no IPEC/FIOCRUZ.

Explicação dos Procedimentos

Será realizada a coleta de uma amostra de sangue de 10 (dez) ml, através de uma punção de veia periférica ou linha arterial já existente, utilizando-se material estéril e descartável. Além disso, será coletada amostra de urina após higiene local, por micção espontânea ou pelo cateter vesical, caso o paciente esteja em uso deste material. Conforme indicação médica, amostras de outros materiais como secreção traqueal, líquido cefalorraquidiano ou fragmentos de tecido, também serão enviadas para estudo.

Benefícios

No seu caso o benefício será o tratamento de doenças fúngicas de forma mais específica e precoce, antes até do aparecimento dos sintomas. Assim como evitar seqüelas de um tratamento tardio.

Desconfortos e Riscos

Os desconfortos que podem ocorrer são aqueles relacionados a uma retirada normal de sangue para exame, como dor no local da punção venosa e formação de um hematoma local. Este estudo não implica em riscos, nem em qualquer modificação do tratamento empregado ou administração de medicamentos experimentais.

Participação voluntária no estudo

A participação neste estudo é voluntária. Você pode se recusar a participar, bem como cancelar sua participação a qualquer momento do estudo. Esta decisão não afetará de nenhuma maneira os cuidados médicos que lhe serão oferecidos.

Confidencialidade

O seu nome não será mencionado em publicações ou relatórios produzidos para este estudo. Entretanto seu prontuário médico poderá ser consultado pelos profissionais envolvidos no estudo.

Armazenamento de amostras biológicas

A equipe (D. Medeiros, A. Japiassu, E. Motta e M. Lázera) vai armazenar as amostras de plasma e soro em freezer -20° C (até 2 semanas), no Laboratório de Micologia e Imunodiagnóstico, do

Instituto Oswaldo Cruz. As amostras serão processadas para detectar presença de infecções fúngicas. Se no futuro houver necessidade da dosagem de outras substâncias nestas amostras de soro/plasma, o paciente ou responsáveis serão contactados para nova avaliação e autorização para uso deste material.

Se você tem dúvidas

Se você tiver qualquer dúvida sobre o estudo, por favor, telefone para Dra. Denise Medeiros ou Dr. Fernando Bozza nos telefones 3865-9620 ou 2562-1288.

Assinatura do paciente

Assinatura do pesquisador

Rio de Janeiro, de de 2010.

APÊNDICE 2: ORÇAMENTO DETALHADO

Projeto: FUNGUTI - DIAGNÓSTICO DE INFECÇÕES FÚNGICAS EM PACIENTES SIDA/HV INTERNADOS NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DO IPEC/FIOCRUZ

ITEM DE DESPESA	CUSTO UNITÁRIO EFETIVO (em R\$)		QUANTIDADE/PACIENTE	DESPESA/PACIENTE (em R\$)		DESPESA/ANO (em R\$)		
	Despesa Direta (a) (a'*)/(1)	Despesa Indireta (b) (c'*)		ITEM/VISITA (c)	VISTAS/ANO (e)	Direta (f)=(a*b'd'e)	Indireta (g)=(c'b'd'e)	Direta (h)=(N*f)
LEVANTAMENTO DE ELEMENTO CLÍNICO								
CONSULTA A RESULTADO DE EXAME								
EX241 - IMUNODIFUSÃO PARA HISTOPLASMOSE	6,69	18,37	1	1	6,69	18,37	334,25	918,38
EX245 - CRIPTOCOCOSE. REAÇÃO POR LATEX	19,23	18,37	1	1	19,23	18,37	961,36	918,38
EX246 - IMUNODIFUSÃO PARA COCCIDIOIDOMICOSE	38,20	18,37	1	1	38,20	18,37	1.909,88	918,38
EX250 - CULTURA DE FUNGOS	11,25	18,37	1	1	11,25	18,37	562,38	918,38
EX251 - HEMOCULTURA(2)	9,24	18,37	1,05	1	9,70	19,29	485,23	964,29
ATENDIMENTO								
	0,00	0,00	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00
ANÁLISE DE DADOS E REDAÇÃO DA PESQUISA								
PESSOAL								
André Miguel Japassú		108.221,08	12	1			0,00	614,89
Beatriz Gilda Jejeffrom Grinsztein		175.777,17	12	1			0,00	998,73
Denise Machado Medeiros		105.193,66	12	1			0,00	597,69
Edwiges Motta dos Santos	22.992,00		12	2			261,27	0,00
Fernando Augusto Bozza		131629,64	12	1			0,00	747,90
Marcia dos Santos Lazera		236.111,06	12	1			0,00	1.341,54
Rodrigo de Almeida Paes		65.931,59	12	1			0,00	374,61
Rodrigo Teixeira Amâncio da Silva		80.280,73	12	1			0,00	456,03
Roseley Maria Zancope Oliveira		211.015,87	12	1			0,00	1.198,95
ALIMENTAÇÃO E MEDICAMENTO (3), (4), (5), (6)	(r)=(E)H	(s)=(G)H					DESPESA DE PESSOAL	(q)=(r'Σ(m))
	0,0008	0,0026					261,27	6.330,35
CUSTO DE BANCADA								
ANÁLISE DE DADOS E REDAÇÃO DA PESQUISA (5), (7), (8)								
	(t)=(J)H	(u)=(K)H					Σ(m) (em R\$)	(v)=(r'Σ(m))
	0,0006	0,0025					261,27	6.330,35
ALIMENTAÇÃO E MEDICAMENTO (5), (9), (10)								
	(v)=(P)RH	(w)=(S)H					Σ(m) (em R\$)	(x)=(v'Σ(m))
	0,0519	0,0037					261,27	6.330,35
Σ							4.528,29	11.023,54

APÊNCICE 3: CAPÍTULO PUBLICADO

93

Infecções Fúngicas na UTI

Edwiges Motta
Andrea Varon
André Miguel Japlassu

Introdução

A infecção fúngica invasiva (IFI) está cada vez mais presente no contexto da terapia intensiva. Seja pela complexidade inerente aos pacientes críticos ou apresentação por sinais/sintomas inespecíficos, o resultado desta patologia é uma grande mortalidade associada.

A epidemiologia da IFI varia conforme a unidade estudada e o perfil do paciente atendido, e pode variar temporalmente em uma mesma unidade estudada. Um trabalho observacional europeu¹, demonstrou incidência de 18,9 casos de IFI por 1.000 admissões em unidades de terapia intensiva. Quando estratificadas, 87,6% eram infecções causadas por leveduras e 12,4% por fungos filamentosos. Neste mesmo estudo, foram identificados como fatores predisponentes para desenvolvimento de IFI: presença cateter intravascular (94,3%), nutrição parenteral (84,8%), ventilação mecânica (82,9%), permanência em CTI (mais que 7 dias, 76,2%) e uso de antibiótico (73,3%).

As infecções por leveduras são atribuídas, na maioria dos casos, aos fungos do gênero *Candida spp.* Já nas infecções pelos fungos filamentosos o principal gênero implicado é *Aspergillus spp.* A taxa de mortalidade associada aos fungos filamentosos é maior que as infecções por leveduras.

Outras infecções causadas por fungos filamentosos, incomuns no ambiente de terapia intensiva, é a fusariose, murcomicose e scedosporidiose.

Na população com SIDA, há uma prevalência aumentada de histoplasmose e criptococose. Contudo, quando o paciente portador dos vírus HIV possui imunidade preservada, compartilha os fatores de risco de um paciente crítico comum.

Candida

A cândida é um fungo leveduriforme, pertence ao gênero *Candida spp.* que pode colonizar ou infectar o ser humano. No

paciente crítico a diferença entre colonização e patogenia pode ser difícil. Espécies de *Candida* colonizam todo o trato gastrointestinal, respiratório e vagina. E a patogênese ocorre quando algum fator altera o equilíbrio deste comensal com o hospedeiro.

A IFI mais comum no ambiente de terapia intensiva é a candidíase. Em um estudo europeu, em isolamentos por hemocultura, houve prevalência de 6,7 - 54 amostras positivas por 1.000 admissões em UTI, com taxa de mortalidade variando de 33,9 a 61,8%². Em outro estudo, mais recente, 40,3% das *Candida* isoladas eram da espécie *C. albicans*, seguida por 37% por *C. parapsilosis*¹.

No Brasil, um trabalho realizado em população internada em hospitais terciários aponta 2,5 casos de candidemia por 1.000 admissões³. Índice bastante alto comparado com dados europeus e americanos, considerando que a população brasileira estudada não era composta apenas por pacientes críticos. Dados epidemiológicos brasileiros demonstram que *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis* são as espécies não-*albicans* mais frequentemente isoladas.

Outro estudo publicado recentemente, multicêntrico, realizado em 7 países da América Latina, mostra incidência de 1,39 casos de candidemia por 1.000 admissões em hospitais brasileiros⁴. Nestes foram isoladas 40% de *C. albicans*, 26% *C. parapsilosis* e 13% *C. tropicalis*. A espécie de *C. krusei* foi identificada em menos de 5% das amostras positivas.

Sabidamente, a espécie mais isolada em hemoculturas é a *Candida albicans*. E esse fenômeno é explicado pela habilidade em aderir no epitélio e mucosas, no termo tolerância e na produção de enzimas proteases e fosfolipases, resultando em grande capacidade de invasão tecidual. Apesar disso, estudos recentes demonstram um aumento do número de espécies não-*albicans*. Esta mudança não é completamente explicada, mas acredita-se existam fatores de risco que propiciem o aparecimento de determinadas espécies.

A *C. parapsilosis* é isolada em 15-30% das candidemias no Brasil⁵. Esta espécie está relacionada com uso de nutrição parenteral e uso cateter vascular, condições cada vez mais comuns na unidade de terapia intensiva. A capa-

cidade de adesão faz com essa espécie produza biofilmes em dispositivos intravasculares.

A *C. tropicalis* é uma das espécies mais isoladas em pacientes portadores de neoplasias e neutropênicos em estatísticas internacionais. No Brasil, porém, não foi incomum as identificações em não-neutropênicos⁶.

A *C. glabrata* possui importância médica porque estudos sugerem o aumento de sua incidência no Brasil. Um pesquisa feita em hospitais públicos brasileiros mostrou incidência de 5-8%³. Outro estudo, mais recente demonstrou um aumento de incidência para 10% dos isolamentos⁴. Não está bem estabelecido se esta espécie se relaciona a população mais idosa ou ao uso prévio de azoles.

Outra espécie pouco isolada, a *C. krusei*, se faz importante pela resistência naturalmente ao fluconazol⁶.

Semelhante bioquímica e morfológicamente a *C. albicans*, a espécie *C. dublinensis* exige diferenciação por testes moleculares. No Brasil, foi isolada em 2% das amostras de *Candida* previamente classificada como *C. albicans*⁵. É uma espécie aparentemente menos patogênica porém com maior capacidade de desenvolver resistência a azólicos.

Outras infecções menos frequentes são causadas pela espécies *C. lusitanae* e *C. guilliermondii*.

Em vistas da gravidade do paciente e pela possibilidade de resistência aos antifúngicos, a identificação da espécie isolada se torna importante. A Tabela 93.1 mostra a sensibilidade das espécies de *Candida* aos antifúngicos relatados⁷.

Candidemia

A candidemia é o crescimento de espécies de *Candida* em cultura de sangue. Acredita-se que, na maioria das vezes, esta infecção ocorra pela translocação das leveduras que colonizam o trato gastrointestinal. Desse modo, são fatores que favorecem a disseminação do fungo pelos capilares mesentéricos o dano a mucosa intestinal provocado por ruptura de alça, uso de antimicrobianos de amplo espectro, atrofia de mucosa por jejum prolongado ou baixa pressão capilar. Outras situações que favorecem a candidemia ocorre quando há invasão do corpo por dispositivos que propiciam o crescimento deste fungo seja por formação de biofilme no uso de catete-

TABELA 93.7: Sensibilidade das espécies de *Candida* aos antifúngicos

Espécies	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Posaconazol	Anfotericina B	Equinocandinas
<i>Candida albicans</i>	S	S	S	S	S	S
<i>Candida tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S
<i>Candida parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S a R*
<i>Candida glabrata</i>	DD a R	DD a R	DD a R	DD a R	S a I	S
<i>Candida krusei</i>	R	DD a R	S	S	S a I	S
<i>Candida lusitanae</i>	S	S	S	S	S a R	S

*Resistência incerta.
S – sensível; R – resistente; I – intermediário; DD – dose dependente.

res intravasculares, técnicas de substituição da função renal ou presença de substratos como nutrição parenteral e substâncias glicoadas.

Além dos riscos associados ao desenvolvimento da candidíase invasiva, deve-se levar em conta as condições clínicas do paciente, suas comorbidades, os efeitos colaterais e a sensibilidade à droga a ser utilizada, as espécies de *Candida* mais comuns na unidade, o sítio primário com possíveis focos metastáticos e os dispositivos que podem manter a continuidade da infecção⁵.

A suspeita de candidíase é levantada quando o paciente possui febre não responsiva a antimicrobianos e possui fatores de risco discutidos anteriormente. A apresentação clínica pode ser oligossintomática ou acompanhada de mialgia, calafrios, hipotermia e/ou sinais de sepse.

O diagnóstico laboratorial da candidíase invasiva é feito pelo crescimento desta levedura em material estéril. A hemocultura deve ser colhida em 2 tempos, cada tempo com 2 amostras de 10 mL em cada frasco de hemocultura. Faz-se necessária a antisepsia local adequada e, se possível, a coleta das amostras deve ser feita antes da introdução da medicação. Quando há persistência da candidemia, é preciso investigar endocardite ou metástases para outros órgãos⁵.

Tratamento

A terapia precoce é essencial no tratamento da candidemia. Estudos apontam para aumento

da mortalidade quando a terapia não é instituída precocemente.

O último consenso brasileiro⁶ para tratamento de candidemia indica como terapia inicial para candidemia, as equinocandinas (micafungina, caspofungina ou anidulafungina). Essa decisão foi baseada na mudança epidemiológica com identificação cada vez maior de espécies resistentes a fluconazol. Além disso, estudos apontam para maior persistência de candidemia e maior mortalidade do tratamento por fluconazol comparado a equinocandinas. Sobre as anfotericinas, elas são preteridas pelos efeitos adversos relacionados à nefrotoxicidade.

O uso de fluconazol ficaria restrito a identificação de espécies sensíveis a esta droga ou para completar o tratamento de 14 dias. Serviria também como terapia alternativa em pacientes estáveis, sem uso prévio de azoles e em instituições com baixa identificação de espécies de *C. glabrata* e *C. krusei*. As diretrizes estadunidenses, IDSA, também recomendam esta restrição ao uso do fluconazol para pacientes sem gravidade, com baixa probabilidade de infecção resistente ou à distância.

Em geral, a sensibilidade ao antifúngico é prevista pela espécie identificada, porém, um teste de susceptibilidade pode ser necessário quando o paciente recebeu cursos anteriores de antifúngicos ou suspeita-se de falha terapêutica. Alguns especialistas recomendam teste de sus-

cepstrinae de rotina para fluconazol quando isolada *Candida glabrata*. Também o recomendam para outras espécies de cândida quando há suspeita de falha terapêutica ou quando a população local possui aumento da incidência de espécies resistentes⁷.

Quando isolado espécie de *C. albicans* sensível, o descalonamento de equinocandinas para fluconazol é recomendado, desde que o paciente esteja estável. Para *C. glabrata*, uma equinocandina é recomendada e a transição para fluconazol ou voriconazol só deve ser feita baseado em teste de susceptibilidade. Para infecção por *C. parapsilosis*, a recomendação é o fluconazol.

Para todos os pacientes com candidemia é recomendado exame de fundo de olho e coleta de hemocultura. Esta deve ser feita de 3 a 5 dias após o início do tratamento para avaliar a depuração da cândida no sangue e determinar o tempo de tratamento. A duração do tratamento da candidemia é de 14 dias após hemocultura negativa e sem evidências de complicações metastáticas. A Tabela 93.2 mostra o tipo de antifúngico com a dose recomendada e os efeitos adversos mais comuns⁵.

remoção de dispositivos vasculares

Como levamos em conta a capacidade das diversas espécies de cândida de produzir biofilme instintivamente, pensamos em remover todos os dispositivos vasculares quando há candidemia. Contudo, alguns estudos falham em provar a redução da mortalidade quando há retirada de cateteres na primeiras horas (24-48 h) de infecção⁸. Outros trabalhos demonstram que a remoção dos dispositivos vasculares está associada com a redução da mortalidade e do tempo de infecção em pacientes não-neutropênicos. Nos paciente neutropênicos, esta medida não é tão clara uma vez que a gênese da candidemia está mais relacionada com a proliferação do fungo pelo trato gastrointestinal.

A recomendação para retirada de dispositivos intravasculares em paciente neutropênicos é feita⁵, porém com menos evidência que para pacientes não-neutropênicos. Lembrar que a recomendação é baseada em um estudo observacional⁹, necessitando de trabalhos mais robustos para sustentar esta medida.

Assim, com menor grau de evidência, recomenda-se a retirada de cateteres vasculares nas primeiras horas de infecção quando o paciente

TABELA 93.2: Tipos de antifúngicos, dose e possíveis efeitos adversos

Drugo	Dose	Efeito adverso
Antifotérica B – desoxialato	0,5 – 1 mg/kg/dia	Reações infecciosas (febre, calafrios, hipotensão, tosse)
Antifotérica B – formulação lipídica	3 – 5 mg/kg/dia	Toxicidade renal (menor na formulação lipídica) Hipocalcemia Anemia
Itraconazol	100 – 200 mg/dia, 2 x dia	Náuseas/vômitos Aumento transitório das transaminases
Fluconazol	800 mg/dia, 2 x dia – dose de ataque (1 dia) 200 – 400 mg/dia, 2 x dia – manutenção	Náuseas/vômitos Aumento transitório das transaminases
Voriconazol	6 mg/kg/dia, 2 x dia – dose de ataque (2 dias) 4 mg/kg/dia, 2 x dia – manutenção	Alterações visuais transitórias Aumento transitório das transaminases Fotossensibilidade
Posaconazol	400 mg/dia, 2 x dia	Náuseas/vômitos
Caspofungina	70 mg/dia – dose de ataque (1 dia) 50 mg/dia – manutenção	Reações infecciosas (febre, calafrios, hipotensão, tosse)
Anidulofungina	200 mg/dia – dose de ataque (1 dia) 100 mg/dia – manutenção	Aumento transitório das transaminases
Micafungina	100 mg/dia	Bem tolerado

apresenta-se instável. Em pacientes estáveis, a retirada é recomendada quando ainda apresentam candidemia mesmo em tratamento adequado por mais de 72 horas.

Envolvimento de outros sistemas

É preciso descartar a possibilidade de metástases no tratamento da candidemia. Suspeita-se de envolvimento de outros sistemas quando a hemoculturas, subsequentes ao tratamento, permanecem positivas.

A candidíase esofágica ou monilíase é uma forma semi-invasiva de candidíase. Está relacionada à pacientes com SIDA, neoplasias, usuários crônicos de corticoides, desnutrição e etilismo. No paciente crítico também pode ocorrer quando o indivíduo é submetido a inúmeros cursos de antibióticos. O diagnóstico pode ser feito a beira do leito quando há a visualização de placas esbranquiçadas em orofaringe e, quando o paciente tem condições, queixa-se de odinofagia. O diagnóstico de certeza é laboratorial quando demonstrada presença de hifas em exame direto e crescimento da levedura em cultura de material colhido por endoscopia digestiva. O tratamento deve ser sistêmico, uma vez que o tratamento tópico é ineficaz. A droga de escolha é o fluconazol ou, em casos refratários, equinocandinas ou anfotericina B.

A endocardite é uma complicação relacionada a cirurgia prévia de troca valvar. Raramente, pode ocorrer em usuários de drogas injetáveis, principalmente a heroína, droga pouco comum no Brasil. O tratamento com anfotericina B é recomendado, porém deve ser avaliado o potencial efeito adverso. Alternativamente, recomenda-se as equinocandinas. O tempo de tratamento recomendado é de 6 semanas após a troca valvar. Como existe um tempo de tratamento estendido, o fluconazol pode ser utilizado para completar o tempo de tratamento.

Outra complicação possível, a osteomielite, comumente dá sintomas tardios e caracteriza-se por dor local, febre e sinais radiológicos de osteomielite.

A meningite por *Candida* está relacionada a procedimento neurocirúrgico prévio. O diagnóstico laboratorial se faz pelo crescimento desta levedura no líquor. Nestes casos, o tratamento pode variar de 4 semanas a 6 meses.

Em caso de endoftalmite, o esquema com equinocandinas deve ser trocado para voriconazol ou fluconazol porque estas drogas têm melhor penetração ocular que a equinocandinas ou anfotericinas. O tempo de tratamento deve ser de 4 a 6 semanas com monitoramento oftalmológico. Em casos graves, a vitrectomia deve ser considerada.

Terapia empírica

Sabe-se da redução da mortalidade relacionada a candidíase invasiva quando iniciada terapia empírica precoce. Estudos demonstram que 40 a 50% das candidíases está presente em paciente de terapia intensiva. Assim, a terapia empírica deve ser feita em pacientes graves sem resolução da febre a despeito do uso de antimicrobiano de amplo espectro, pacientes que possuem 3 ou mais fatores de risco para candidíase invasiva ou com história cirúrgica progressiva de 2 semanas. A Tabela 93.3 resume os principais fatores de risco para desenvolvimento de candidemia⁶.

Na prática clínica usa-se escores para auxiliar no início da terapia empírica, porém, estes métodos ainda não foram validados. Um escore (Tabela 93.4) publicado por Léon⁸, leva em conta a colonização de áreas do corpo pela *Candida*, cirurgia, nutrição parenteral e sepse. Esta última possui maior pontuação atribuída a importância no desenvolvimento da candidemia. A pontuação maior que 3, disposta na Tabela 93.4, está relacionada ao risco aumentado de morte por candidemia.

Outros métodos laboratoriais estão sendo desenvolvidos para utilização na prática clínica como PCR e dosagem de 1,3 β D glucana. Porém, ainda faltam estudos para determinar o estabelecimento destes exames na prática clínica.

O tratamento empírico para paciente não-neutropênicos deve ser feito seguindo o tratamento para candidemia confirmada.

Profilaxia

A profilaxia é indicada para pacientes submetidos a transplante de medula óssea e neutropênicos⁷. A droga de escolha é o fluconazol

Nutrição parenteral total
Terapia de substituição renal
Uso de antibióticos de amplo espectro
Sepsis
Colonização fúngica em múltiplos sítios Uso de corticoide (20 mg prednisona por tempo maior que 2 semanas) Invasão (cateteres intravasculares e vesical de demora, ventilação mecânica) Doença hepática grave

TABELA 93.4: Escore de candida

Fator de risco	Pontuação
Colonização de múltiplos sítios (Índice de colonização > 0,5)	1
Cirurgia	1
Nutrição parenteral	1
Sepsis grave	2

e, alternativamente, micafungina. Quando há a necessidade de cobertura para fungos filamentosos, a opção é voriconazol.

Não está indicada profilaxia para candidíase invasiva em transplante autólogo de medula óssea.

A profilaxia para pacientes cirúrgicos é questionável. Estudos confirmam a redução do número de infecções por candidíase invasiva quando feita a profilaxia com fluconazol porém não demonstram queda na mortalidade. Assim, ainda faltam critérios para estabelecer esta medida para todos os pacientes cirúrgicos admitidos em unidade de terapia intensiva⁶.

Neutropênicos

A candidemia em pacientes neutropênicos é um condição grave e com alta taxa de mortalidade. Não há na literatura estudos grandes e randomizados que dão suporte ao tratamento da candidemia. Assim, a padronização dos tratamentos é baseada em estudos menores e experiência de centros especializados⁶.

Para o tratamento de escolha de pacientes neutropênicos usa-se uma equinocandina ou, alternativamente, anfotericina B com formulação lipossomal. O fluconazol perdeu grande

poder na terapêutica devido ao seu uso em larga escala como profilaxia da candidíase invasiva.

Quando isoladas *C. glabrata* ou *C. parapsilosis*, a recomendação é a mesma dos pacientes não-neutropênicos. No isolamento da *C. krusei*, pode ser utilizado voriconazol, equinocandinas ou anfotericina B.

A despeito da falta de estudos randomizados no tratamento de neutropênicos com a anidulafungina, esta é usada sem evidências de resistência em relação às outras drogas da mesma classe. A anfotericina deoxicolato deve ser evitada pela grande possibilidade de insuficiência renal a ela relacionada.

O tempo de tratamento deve obedecer aos mesmos critérios dos pacientes não-neutropênicos e resolução da neutropenia. A investigação de envolvimento de outros sistemas também é recomendada.

O tratamento empírico é instituído quando o paciente neutropênicos apresenta febre sem remissão após 4 a 6 dias a despeito de uso de antimicrobianos de largo espectro e fatores de risco associados. Estes fatores são o uso de fluconazol, mucosite, uso de cateteres intravasculares ou neutropenia grave por mais de 10 dias. As opções de tratamento são voriconazol,

casposfungina ou anfotericina B porque devemos incluir a cobertura para fungos filamentosos.

Candidúria

A candidúria é uma entidade controversa na literatura já que muitas das vezes está relacionada à colonização. Alguns autores⁷ recomendam o tratamento em casos de candidúria sintomática, o que nem sempre é possível avaliar nos pacientes críticos.

A decisão pelo tratamento deve ser baseada nos fatores de risco para desenvolvimento de candidemia a partir deste foco ou, quando o paciente encontra-se séptico e nenhuma outra etiologia é atribuída a tal estado. A quantificação da cultura da urina em UPC não é de boa predição porque não existe ponto de corte padronizado para o diagnóstico.

Deve-se remover, quando possível, fatores que favoreçam ou perpetuem a infecção, como cateter vesical de demora. Quando suspeita-se de candidemia, o tratamento segue esta orientação e há necessidade de coletar amostras de

sangue para seguimento. A decisão por irrigação vesical deve ser restrita a casos refratários.

A candidúria assintomática só deve ser tratada em pacientes neutropênicos, recém-nascidos com baixo peso e quando o paciente será submetido a alguma intervenção urológica.

Quando suspeita-se de pielonefrite por candida, a droga de escolha é o fluconazol (por 14 dias). Em caso de resistência a este antifúngico ou identificação de espécies resistentes, o tratamento deve ser feito com anfotericina B de 1 a 7 dias. As equinocandinas não possuem boa penetração no sistema urinário.

Aspergilose pulmonar invasiva

Nos últimos 10 anos as infecções por *Aspergillus* spp ganharam notoriedade pela crescente incidência, acompanhando o aumento da população de risco¹⁰. O advento de quimioterápicos mais potentes, o avanço no campo de transplante de órgãos sólidos e de células-tronco hematopoéticas, terapias contra *Diabetes Mellitus* e pneumopatias mais eficazes, permi-

TABELA 93.5: Principais condições de risco para aspergilose pulmonar invasiva

Pneumopatia
Doença pulmonar obstrutiva crônica
Asma brônquica
Fibrose cística
Transplante de pulmão
Transplante de células-tronco hematopoéticas
Neutropenia < 500 células/mm ³ por mais de 7 dias
Doença do enxerto versus hospedeiro
Uso crônico de corticosteróide e outros imunossupressores
Transplante de órgãos sólidos
Uso crônico de corticosteróide e outros imunossupressores
Rejeição do enxerto
Outras
Diabetes Mellitus
HN
Idade avançada
Prematuridade
Neoplasias hematológicas
Neoplasias de órgãos sólidos

tiram maior sobrevida de pacientes suscetíveis à infecção, como receptores de órgãos sólidos e células-tronco hematopoéticas, portadores de neoplasias, *Diabetes Mellitus*, HIV, idosos, prematuros e pneumopatas crônicos (Tabela 93.5). Além da expansão da população de risco, melhorias de suporte a pacientes críticos fez com que a permanência em UTIs aumentasse, assim como o tempo de permanência em ventilação mecânica. A consequência foi o aumento da incidência de aspergilose pulmonar invasiva em pacientes críticos que em alguns centros de terapia intensiva chega a até 7%.

Um dos maiores inquéritos epidemiológicos sobre aspergilose invasiva em UTI reuniu 412 pacientes diagnosticados durante a internação em um período de 4 anos, totalizando uma prevalência de 0,017%¹¹. Setenta e dois por cento destes pacientes encontravam-se em suporte ventilatório invasivo, e as condições clínicas de base mais frequentes foram insuficiência respiratória aguda, insuficiência renal aguda, DPOC e sepse com ou sem choque séptico (Gráfico 93.1). Por serem também patologias clínicas que predominam como causa primária de internação em UTI, são muito inespecíficas para se levantar a suspeita de aspergilose invasiva. Além disso, o isolamento de *Aspergillus* em amostra respiratória de pacientes pneumopatas nem sempre se

traduz em doença. Porém, pacientes DPOC que complicam com aspergilose pulmonar invasiva necessitam de ventilação mecânica mais frequentemente, permanecem por maior tempo internados, e possuem maior mortalidade. Por isso, a confirmação diagnóstica de infecção e o início precoce de terapia antifúngica apropriada são fundamentais. Cada dia de atraso no tratamento antifúngico aumenta a permanência de internação em cerca de 1,28 dias.

Diagnóstico

O desafio diante do isolamento de *Aspergillus* spp. em secreção de via aérea de paciente crítico em discernir colonização de infecção tem impacto tanto no prognóstico do paciente quanto no custo do tratamento. A fim de otimizar o diagnóstico, a Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento do Câncer e o Instituto Nacional de Alergia e Grupo de Estudo em Micoses¹² (EORTC/MSG) lançaram diretrizes que classificam a aspergilose pulmonar invasiva de acordo com critérios clínicos, radiológicos e microbiológicos (Tabela 93.6).

O diagnóstico de aspergilose pulmonar invasiva no paciente crítico se baseia em procedimentos invasivos de obtenção de amostra

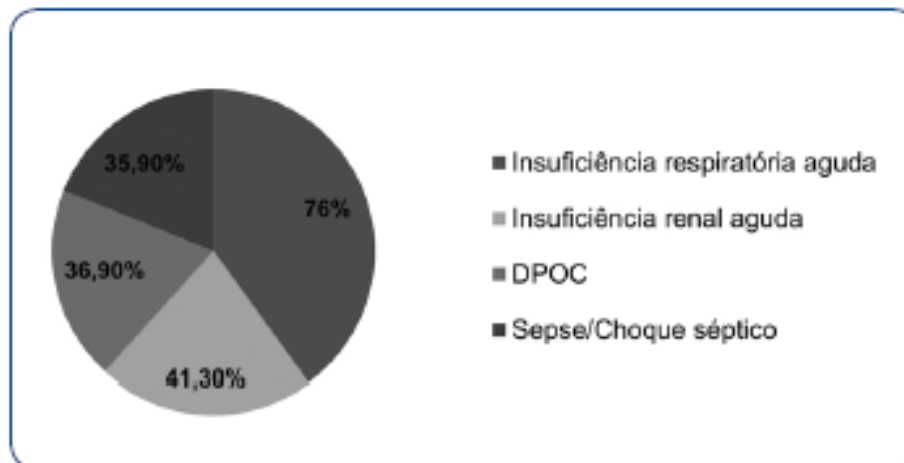


Gráfico 93.1: Condições clínicas de base mais frequentes em pacientes críticos com aspergilose pulmonar invasiva.

<p>critérios para iniciar ou suspender o tratamento por agente antifúngico em pacientes com transplante de células-tronco hematopoiéticas ou transplante de órgãos sólidos após transplante de fragmento pulmonar estéril</p>
<p>Aspergilose pulmonar invasiva provável (obrigatório os 3 critérios)</p>
<p>Fatores do hospedeiro (≥ 1 critérios)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Episódio recente de neutropenia (< 500 neutrófilos/mm^3) • Receptor de transplante de células-tronco hematopoiéticas • Uso prolongado de corticosteróide na dose mínima de 0,3 mg/kg/dia por 3 semanas de prednisona ou outro agente equivalente nos últimos 110 dias • Tratamento com outro imunossupressor de linfócitos T • Imunodeficiência severa de base
<p>Aspectos tomográficos (≥ 1 critérios)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Um ou mais nódulos pulmonares bem circunscritos, com ou sem sinal do halo • Sinal do crescente de ar • Cavitação
<p>Critérios microbiológicos (≥ 1 critérios)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Microscopia direta, citologia ou cultura de escarro, LBA ou escarro brônquico demonstrando elementos fúngicos ou crescimento de <i>Aspergillus</i> spp. em cultura • Resultado positivo de galactomanana no soro, plasma ou LBA
<p>Aspergilose pulmonar invasiva possível</p>
<p>Presença de fatores do hospedeiro e achados tomográficos, mas sem exames micológicos ou resultados negativos</p>

pulmonar para histopatologia e cultura. A maior parte dos pacientes recebe o diagnóstico de infecção provável, com positividade da dosagem sérica de galactomanana. Outra limitação diz respeito às condições clínicas do paciente. O protótipo da aspergilose pulmonar invasiva é o paciente receptor de transplante de células-tronco hematopoiéticas que possui imunossupressão grave, seja pela neutropenia profunda durante o transplante, seja pelo uso de corticosteróides ou outros imunossupressores para tratamento de doença do enxerto versus hospedeiro.

Uma análise retrospectiva de 245 pacientes imunocompetentes que apresentaram ao menos duas culturas positivas para *Aspergillus* spp. mostrou que admissão em UTI, insuficiência cardíaca congestiva, uso prévio de corticosteróides, presença de cavitação em RX ou TC, piora dos exames radiológicos e exacerbação de DPOC foram independentemente

associados a aspergilose invasiva em 56% classificados como infecção provável. O paciente crônico internado na UTI é passível de adquirir infecção invasiva, principalmente quando o ambiente interno apresenta contaminação por esporos provenientes do exterior.

Como a demonstração do fungo em cultura de secreção respiratória leva dias para ser concluída, e a biópsia ou o aspirado pulmonar são exames sujeitos a maiores complicações, o diagnóstico deve ser focado na dosagem de galactomanana sérica ou do LBA. O exame de imagem preferencial deve ser a tomografia computadorizada de tórax, com demonstração do sinal do halo, específico da doença (Figura 93.1). É o exame que permite o diagnóstico durante fases muito precoces da infecção, antes do aparecimento das alterações tomográficas específicas, e sua dosagem seriada pode ser utilizada para controle de tratamento e orientação de suspensão do antifúngico.

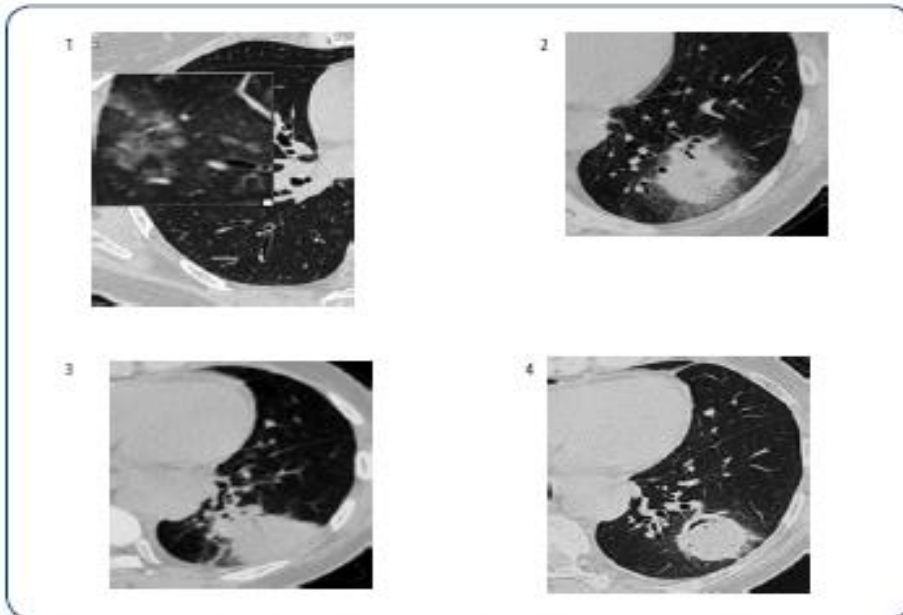


Figura 93.1: Evolução tomográfica da aspergilose pulmonar invasiva. 1. Infiltrado inespecífico em aspecto de vidro-fosco; 2. Nódulo pulmonar com sinal do halo, muito sugestivo; 3. Consolidação alveolar inespecífica; 4. Sinal do crescente de ar, muito sugestivo¹².

Tratamento

Diante do diagnóstico de aspergilose pulmonar invasiva, o tratamento deve ser instituído o mais precocemente possível, uma vez que seu atraso implica em maior tempo de internação. A sensibilidade *in vitro* aos antifúngicos varia de acordo com as espécies, a maioria sendo sensível aos novos azólicos (voriconazol e posaconazol), caspofungina, itraconazol e anfotericina b, e intrinsecamente resistentes ao fluconazol (Tabela 93.7). *A. fumigatus* é a espécie mais sensível, porém sua aquisição costuma ser de origem comunitária. A maior incidência de aspergilose em pacientes críticos sem imunodeficiência grave levou ao aumento de infecções por espécies não-*fumigatus*, incluindo *A. terreus*, de menor sensibilidade aos polienos. Inicialmente, o tra-

tamento se limitava a anfotericina b deoxicolato, com alta mortalidade e consideráveis efeitos colaterais. A droga de escolha é o voriconazol. A alternativa ao voriconazol é a anfotericina B lipossomal, e, em casos de terapia de segunda linha ou de salvação, pode-se utilizar outras formulações lipídicas da anfotericina B, posaconazol, caspofungina, micafungina ou itraconazol¹⁴. Os antifúngicos indicados para o tratamento e suas respectivas doses são descritos na Tabela 93.7.

O tempo mínimo de 6 semanas de tratamento para o primeiro episódio de aspergilose pulmonar invasiva foi definido pela EORTC/MSG¹², que considerou a alta mortalidade atribuída à infecção nas primeiras 6 semanas em comparação com as semanas subsequentes¹⁵.

TABELA 93.7: Dose dos antifúngicos para o tratamento da aspergilose pulmonar invasiva

Antifúngico	Dose para função renal e hepática normal
Voriconazol	6 mg/kg 12/12 horas no 1º dia. Depois 4 mg/kg 12/12 horas. (200 mg 12/12 horas se \geq 40 kg e 100 mg 12/12 horas se < 40 kg).
Amfotericina B lipossomal	3 – 5 mg/kg/dia
Amfotericina B complexo lipídico	5 mg/kg/dia
Caspofungina	70 mg/dia no 1º dia. Depois 50 mg/dia
Micafungina	100 mg 12/12 horas
Posaconazol	200 mg 6/6 horas no 1º dia. Depois da estabilização clínica passar para 400 mg 12/12 horas.
Itraconazol	600 mg/dia por 3 dias. Depois 400 mg/dia (2,5 mg/kg da solução oral)

Referências bibliográficas

- Montagna MT, Caggiano G, Lovero G, et al. Epidemiology of invasive fungal infections in the intensive care unit: results of a multicenter Italian survey (AURORA Project). *Infection*. 2013; March. Versão online.
- Bougnoux ME, Kac G, Aegerter P, et al. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med*. 2008;34:292-9.
- Colombo AL, Nucci M, Park BJ, et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol*. 2006;44(8):2816-23.
- Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, et al. Epidemiology of Candidemia in Latin America: A Laboratory-Based Survey. *PLoS One*. 2013;8(3): e59373.
- Colombo AL, Guimarães T, Camargo LFA, et al. Brazilian guidelines for the management of candidiasis: a joint meeting report of three medical societies – Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia, Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. *Braz J Infect Dis*. 2012;16(Suppl.1):S1-S34.
- Bassetti M, Ansaldi F, Nicolini L, et al. Incidence of candidaemia and relationship with fluconazole use in an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64:625-9.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48:503-35.
- Nucci M, Anaissie E - Should vascular catheters be removed from all patients with candidemia? An evidence-based review. *Clin Infect Dis*. 2002;34:591-99.
- Léon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: A prospective multicenter study. *Crit Care Med*. 2009;37(5): 1624-33.
- Nucci M, Anaissie E. Emerging fungi. *Infect Dis Clin North Am*, 2006;20(3):563-79.
- Baddley JW, Stephens JM, Ji X, et al - Aspergillosis in Intensive Care Unit (ICU) patients: epidemiology and economic outcomes. *BMC Infectious Diseases*. 2013;13:29.
- De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al - European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group, National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1813-21.
- Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, et al - Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol*. 2001;19(1):253-59.

14. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al - Infectious Diseases Society of America. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;46(3):327-60.
15. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al - Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 2002;347:408-15.