

Epidemiologia das infecções hematogênicas por *Candida* spp

Epidemiology of hematogenous infections due to *Candida* spp

Arnaldo Lopes Colombo¹ e Thaís Guimarães²

Resumo O gênero *Candida* spp é responsável por cerca de 80% das infecções fúngicas no ambiente hospitalar e constitui causa relevante de infecções de corrente sanguínea. Nos Estados Unidos da América, *Candida* spp é a quarta causa mais comum de infecções de corrente sanguínea, respondendo por cerca de 8% dos casos das infecções documentadas neste sítio. Espécies não-*albicans* respondem hoje por ao menos 50% das infecções invasivas por *Candida* spp, apresentando peculiaridades de história natural e sensibilidade a antifúngicos. A mortalidade geral de fungemias por *Candida* spp é da ordem de 40 a 60%, tornado esta complicação infecciosa um grande desafio para os clínicos que trabalham em hospitais terciários em diferentes países.

Palavras-chaves: Candidíase. Infecções hospitalares. Patógenos emergentes. Infecções oportunistas.

Abstract *Candida* spp is associated to almost 80% of all nosocomial fungal infections and is considered a major cause of blood stream infections. *Candida* spp is the fourth most common cause of blood stream infections in the United States, where this agent is responsible for 8% of all invasive infections documented in this site. At the present, non-*albicans* species are related to at least 50% of all invasive infections due to *Candida* spp and they present differences in terms of clinical outcome as well as susceptibility to antifungal drugs. The crude mortality rate of candidemia is between 40 and 60% which makes this infection an important challenge for all clinicians from tertiary care hospitals of diverse different countries.

Key-words: *Candida* bloodstream infections. Nosocomial infections. Emergent pathogens. Opportunistic infections.

Relevância das infecções por *Candida* spp no ambiente hospitalar. Em hospitais terciários, o gênero *Candida* responde por cerca de 80% das infecções fúngicas documentadas, representando um grande desafio aos clínicos de diferentes especialidades devido às dificuldades diagnósticas e terapêuticas das infecções causadas por tais agentes³.

As leveduras do gênero *Candida* têm grande importância pela alta frequência com que colonizam e infectam o hospedeiro humano. Espécies de *Candida* são encontradas no tubo gastrointestinal em 20 a 80% da população adulta saudável. Entre as mulheres, cerca de 20 a 30% apresentam colonização por *Candida* na vagina. Estes microorganismos comensais tornam-se patogênicos caso ocorram alterações nos mecanismos de defesa do hospedeiro ou o comprometimento de barreiras anatômicas

secundariamente a queimadura ou procedimentos médicos invasivos. Alterações dos mecanismos de defesa do hospedeiro podem ser decorrentes de mudanças fisiológicas características da infância (prematuridade) e envelhecimento ou mais frequentemente, associadas a doenças degenerativas, neoplásicas, imunodeficiências congênitas ou adquiridas e imunodepressão induzida por atos médicos¹⁷.

Infecções por *Candida* envolvem um espectro amplo de doenças superficiais e invasivas, acometendo pacientes expostos a uma grande diversidade de fatores de risco. Infecções de pele e mucosas podem ser documentadas em pacientes saudáveis, mas com pequenas alterações locais de resposta do hospedeiro no sítio da infecção por *Candida*, a exemplo de mulheres que desenvolvem candidíase vaginal. Por outro lado, infecções sistêmicas por *Candida* podem comprometer

1. Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP. 2. Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo, SP.

Endereço para Correspondência: Dr. Arnaldo L. Colombo. Rua Caiowa 854/41, 05018-001 São Paulo, SP.

Fax: 55 11 5549 6585

e-mail: colomboal@terra.com.br

Recebido para publicação em 22/2/2003

Aceito em 29/8/2003

vísceras como resultado de disseminação hematogênica da levedura pelo organismo, complicações infecciosas estas geralmente documentadas em pacientes críticos, portadores de doenças degenerativas e/ou neoplásicas¹⁷.

Entre as infecções invasivas causadas pelo gênero *Candida*, vale salientar a relevância clínica dos casos de infecção de corrente sanguínea, complicação esta conhecida como candidemia ou candidíase hematogênica. Na verdade, o termo candidíase hematogênica engloba um espectro amplo de situações clínicas, incluindo desde episódios isolados de candidemia até casos onde o fungo presente na corrente sanguínea dissemina-se para um ou vários órgãos do hospedeiro infectado. Considerando-se que a maior parte dos dados publicados sobre infecções hematogênicas por *Candida* referem-se a candidemia, este será o termo utilizado na maior parte deste artigo⁹.

A ocorrência de casos de candidemia em hospitais terciários aumentou substancialmente nas últimas décadas em diferentes partes do mundo. As melhores casuísticas sobre a relevância de candidemia em hospitais terciários foram publicadas nos Estados Unidos da América. Durante os anos de 1980 a 1990, o Centro de Controle de Doenças, Atlanta, coletou dados de infecções fúngicas nosocomiais referentes a 115 hospitais, reunindo um total de 30.477 infecções fúngicas documentadas. Neste universo, foi possível observar que nos anos 80 houve um aumento da ordem de 400% na incidência de candidemia nos principais hospitais americanos⁴.

Nos Estados Unidos da América, no início dos anos 80, *Candida* spp apresentava-se como o sétimo patógeno mais freqüente entre as infecções nosocomiais. No período de 1986 a 1990, já se encontrava entre os 5 primeiros agentes mais comumente identificados em hemoculturas de pacientes internados em hospitais americanos. Nos anos 90, segundo dados obtidos por Pfaller e cols em 50 hospitais dos Estados Unidos da América, *Candida* spp respondeu por 8% dos 4.725 episódios de infecção de corrente sanguínea documentados naquelas instituições, sendo considerada a quarta principal causa de infecção de corrente sanguínea em hospitais terciários americanos⁴⁷.

Ainda nos Estados Unidos da América, Edmond e cols avaliaram a prevalência de diferentes agentes relacionados a infecções de corrente sanguínea (ICS) em pacientes admitidos em 49 hospitais, durante um período de 3 anos. Neste estudo, os agentes mais freqüentemente isolados de corrente sanguínea foram: *Staphylococcus* coagulase-negativo (31,9%), seguidas por *Staphylococcus aureus* (15,7%), enterococos (11,1%) e *Candida* spp (7,6%) que apresentou-se como a quarta causa mais comum de infecções de corrente sanguínea¹⁸.

No Canadá, a prevalência de agentes causadores de infecções de corrente sanguínea (ICS) foi avaliada num estudo realizado em Winnipeg, Manitoba, onde há um hospital terciário com 975 leitos. Durante o

período de 1976 a 1996, avaliou-se um total de 816 fungemias, das quais 771 foram causadas por espécies de *Candida*. Nesta casuística, observou-se que entre 1976 e 1980 as espécies de *Candida* representavam a 13ª causa de infecção de corrente sanguínea, enquanto no período de 1991 a 1996 passaram a ser a 4ª causa de infecção neste sítio, perdendo em freqüência apenas para infecções causadas por estafilococos coagulase-negativo (ECN), *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*³⁰.

Na Europa, Voss e cols conduziram estudo retrospectivo de avaliação de infecções documentadas em corrente sanguínea em 5 hospitais da Holanda. Durante o período de 1987 a 1995, avaliou um total de 395.000 hemoculturas solicitadas nas 5 instituições mencionadas e observou que a casuística de candidemia nestes hospitais teve um aumento de cerca de 100%, passando de 53 a 95 episódios/ano⁵⁴.

No Brasil, Colombo e cols conduziram um estudo epidemiológico reunindo dados sobre infecções de corrente sanguínea documentados em quatro hospitais da cidade de São Paulo. Durante um período de 12 meses (março-2002 a fevereiro-2003), um total de 7.038 episódios de bacteremias e fungemias foram avaliados, sendo que *Candida* spp respondeu por 4,3 % do total das infecções de corrente sanguínea¹⁰.

Há poucos estudos disponíveis na literatura sobre a real incidência das infecções hematogênicas por *Candida* spp. Kao e cols conduziram um estudo de avaliação da incidência de candidemia tendo como denominador a população atendida (5,34 milhões de habitantes) pelos principais hospitais e centros médicos de duas cidades americanas: Atlanta e San Francisco. Neste estudo, encontraram uma taxa de incidência anual de 8 casos por 100.000 habitantes²⁹. Há uma outra publicação interessante realizada no Estado de Iowa, EUA, onde foram avaliados os casos de candidemia documentados durante período de 3 anos (1998-2001) e tendo como base a população assistida em 16 hospitais regionais do estado. Nesta investigação, os autores identificaram uma taxa de incidência anual de candidemia de 6 casos/100.000 habitantes¹⁵.

Outro aspecto relevante a ser considerado, em relação aos episódios de candidemia, é o custo decorrente do atendimento ao paciente. Estudo realizado nos Estados Unidos da América definiu como sendo de US\$44.536 o custo relacionado ao atendimento privado de cada paciente com candidemia, sendo que a maior parte dos gastos está relacionada ao maior tempo de internação necessário para atendimento destes pacientes⁴⁸. A partir destes dados, é possível concluir que candidemia é um problema de saúde pública em hospitais terciários de todo mundo. É importante observar que além da alta incidência de candidemia nos hospitais terciários, esta complicação infecciosa apresenta índices de mortalidade geral de 60% e mortalidade atribuída de cerca de 40%⁵⁵. Este panorama justifica a importância

do conhecimento, por parte dos profissionais de saúde, das medidas necessárias para o diagnóstico,

controle e tratamento de infecções invasivas por *Candida* spp.

FATORES DE RISCO PARA INFECÇÕES HEMATOGENICAS POR *CANDIDA* SPP

Acredita-se que a maioria dos casos de candidemia seja adquirida por via endógena, pela translocação do patógeno através do trato gastrointestinal, local onde há rica colonização por *Candida* spp em até 70% da população normal. A maior parte das candidemias é precedida pelo evento colonização pela mesma espécie de levedura, que é considerado um fator de risco independente para o seu desenvolvimento. Métodos de genotipagem mostram a similaridade entre cepas colonizantes e infectantes, comprovando a provável origem endógena da maioria das infecções por tais patógenos^{7 41}.

Qualquer variável que provoque desequilíbrio da microbiota ou lesão da mucosa gastrointestinal pode ser um agente facilitador de translocação de *Candida* spp até os capilares mesentéricos. Sendo assim, fatores que aumentem a colonização intestinal por *Candida* (uso de antibióticos, íleo, oclusão intestinal) ou determinem atrofia ou lesão de mucosa intestinal (jejum prolongado, nutrição parenteral total, hipotensão, quimioterapia) podem potencializar o fenômeno de translocação no tubo gastrointestinal².

Infecções hematogênicas por *Candida* spp também podem ser adquiridas por via exógena, através do contato das mãos de profissionais de saúde, com pacientes portadores de cateteres vasculares em posição central, implante de próteses contaminadas, bem como pela administração parenteral de soluções contaminadas^{45 55}.

Estudos caso-controle conduzidos durante os anos 80 identificaram inúmeros fatores de risco associados com a ocorrência de candidemia em pacientes hospitalizados sendo que estes fatores foram resumidos na Tabela 1. Entre os trabalhos realizados para avaliar fatores de risco para o advento de candidemia, vale mencionar aquele conduzido por Wey e cols, o mais citado em toda literatura de língua inglesa. Neste estudo, realizado na Universidade de Iowa, Wey e cols identificaram os seguintes fatores de risco para candidemia: uso de antibióticos, colonização por *Candida* spp em diferentes sítios, hemodiálise e uso de cateter venoso central⁶⁷. Sendo assim, e considerando os fatores de risco mencionados, é possível entender porque a

Tabela 1- Fatores de risco para candidemia identificados em estudos caso-controle, com análise multivariada³⁸.

Idade	Hiperglicemia
Azotemia	uso de antibióticos de amplo espectro
Cateter venoso central	neutropenia
Quimioterapia	nutrição parenteral
Colonização por <i>Candida</i> spp	uso de esteróides
Alteração de mucosas	cirurgia de grande porte
Reação enxerto versus hospedeiro	hemodiálise

maior casuística de candidemia tem sido documentada em indivíduos portadores de câncer, submetidos a transplante de órgãos ou procedimentos cirúrgicos de grande porte, crianças portadoras e pacientes críticos admitidos em unidades de terapia intensiva com falência de diferentes órgãos.

No Brasil, Colombo e cols conduziram estudo para identificar as características epidemiológicas de pacientes que desenvolvem candidemia em hospitais brasileiros. Neste estudo, durante um período de 22 meses, todos os episódios de candidemia ocorridos em seis hospitais universitários do Rio de Janeiro e São Paulo foram sistematicamente estudados, reunindo casuística de 145 episódios de fungemia. A distribuição de sexo foi semelhante nesta casuística sendo a média e mediana de idade dos pacientes 32 e 34,3 anos, respectivamente. O tempo decorrido entre a internação e a primeira cultura de sangue positiva para *Candida* spp foi de 14 dias. Os dados obtidos neste estudo demonstram que, em nosso meio, candidemia também é uma complicação infecciosa encontrada em pacientes portadores de diferentes doenças degenerativas ou neoplásicas, internados por períodos prolongados e submetidos a procedimentos invasivos, antibióticos de amplo espectro e quimioterápicos^{9 11}.

DISTRIBUIÇÃO DAS ESPÉCIES DE *CANDIDA* SPP RELACIONADAS A INFECÇÕES INVASIVAS E SUA IMPLICAÇÃO CLÍNICA

Nos últimos anos, vem aumentando o número de infecções invasivas causadas por espécies de *Candida* não *albicans*. Em 1963, eram conhecidas apenas cinco espécies de *Candida* como causadoras de doenças em humanos, incluindo *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. stellatoidea* (*C. albicans* var *stellatoidea*) e *C. guilliermondii*. Atualmente, são conhecidas cerca de dezessete espécies de *Candida* causadoras de micoses superficiais ou invasivas em seres humanos¹⁷.

As principais espécies de interesse clínico são: *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida guilliermondii* e *Candida lusitanae*. Entretanto, número progressivo de casos de doenças superficiais e invasivas relacionadas e espécies emergentes de *Candida* têm sido descrito, envolvendo isolamentos de *Candida dubliniensis*, *Candida kefyr*, *Candida rugosa*, *Candida famata*, *Candida utilis*, *Candida lipolytica*, *Candida norvegensis*, *Candida inconspicua* entre outras⁸.

Candida albicans é, sem dúvida alguma a espécie mais freqüentemente isolada de infecções superficiais e invasivas em diferentes sítios anatômicos e em casuísticas de todas as partes do mundo. Trata-se de

levedura com potencial patogênico bastante conhecido, apresentando como principais fatores de patogenicidade e virulência a capacidade de aderência a diferentes mucosas e epitélios, o dimorfismo com produção de estruturas filamentosas que auxiliam a invasão tissular, a termotolerância significativa, e a produção de enzimas como proteinases e fosfolipases¹⁷. Esta espécie é naturalmente sensível a todas as drogas antifúngicas de uso sistêmico, mas casos de resistência adquirida a azólicos são conhecidos em pacientes que foram expostos prolongadamente a estes medicamentos. Resistência a anfotericina B é anedótica⁶².

Recentemente, *C. dubliniensis* foi reconhecida como uma nova espécie cujas características morfológicas e bioquímicas são muito semelhantes a *C. albicans*, sendo necessária a utilização de métodos moleculares para diferenciá-las. Esta nova espécie foi descrita inicialmente na Irlanda, onde 17 a 35% dos pacientes com infecção por HIV/AIDS são colonizados ou infectados por este agente em cavidade oral⁵³. Em estudo realizado com 548 amostras de leveduras armazenadas no banco de leveduras do Laboratório Especial de Micologia, UNIFESP, verificou-se que 2% das amostras armazenadas originalmente como *C. albicans* eram na verdade *C. dubliniensis*. Aparentemente, esta espécie emergente é menos patogênica que *C. albicans* mas tem maior facilidade em desenvolver resistência a azólicos. Atualmente, ainda são raros os casos de doenças sistêmicas relacionadas a esta nova espécie, sendo a maior parte dos casos associados a infecções de mucosa oral³².

Candida tropicalis possui considerável potencial biológico como agente oportunista quando o hospedeiro encontra-se neutropênico, quando há supressão da flora bacteriana pelo uso de antimicrobianos e danos na mucosa gastrointestinal. *C. tropicalis* tem sido relatada como o segundo ou terceiro agente etiológico mais comum de candidemia em pacientes com neoplasias, sendo sua frequência maior em leucemias e menor em tumores sólidos⁵⁸. Os isolados clínicos desta espécie são sensíveis a anfotericina B e, na grande maioria das vezes, aos triazólicos. Em países de América Latina, particularmente o Brasil, esta espécie é extremamente freqüente, mesmo entre pacientes não portadores de câncer, constituindo-se na segunda ou terceira principal causa de candidemia nas principais séries publicadas^{11 13 22 23}.

Candida glabrata surge como um importante patógeno hospitalar, constituindo-se na segunda ou terceira espécie mais comum na maioria das séries de candidemia relatada nos EUA e Europa¹. Isolados clínicos de *C. glabrata* apresentam menor sensibilidade ao fluconazol, sendo que a avaliação de diferentes publicações mostra que cerca de 10% das amostras de *C. glabrata* recuperadas no sangue apresentam-se resistentes ao fluconazol¹⁶. Conseqüentemente, um aumento nos índices de colonização/infecção por *C. glabrata* tem sido observado em diferentes grupos

de pacientes expostos prolongadamente ao fluconazol⁵¹. Além dos problemas terapêuticos de infecções por *C. glabrata* associados aos azólicos, Pfaller e cols vêm documentando a menor susceptibilidade de isolados desta espécie em relação a anfotericina B. Em uma análise envolvendo 949 isolados clínicos de *C. glabrata*, observou-se que cerca de 53% das amostras avaliadas apresentaram MICs de anfotericina B maiores que 1mg/ml, valores estes considerados muito elevados para terapêutica com doses convencionais deste medicamento⁴⁶. Na verdade, já havia sido descrito que infecções por *C. glabrata* podem ocorrer em pacientes previamente expostos a anfotericina B. Outro aspecto interessante sobre a epidemiologia deste patógeno é sua maior ocorrência em pacientes idosos. Em estudo do Programa IEIEO, avaliando casuística de candidemia em 17 centros médicos do Estado de Iowa, observou-se que *C. glabrata* apresenta maior prevalência em pacientes idosos, sendo que respondeu por 25% de todas as fungemias documentadas em pacientes maiores de 65 anos¹⁶.

Candida parapsilosis apresenta-se, desde os anos 80, como um importante patógeno hospitalar de fungemias, sendo responsável por 7% a 15% das candidemias na maioria das séries publicadas nos EUA e Europa^{45 54}. Sua ocorrência é ainda maior em crianças e recém-nascidos prematuros internados em unidades de terapia intensiva, onde a prevalência de candidemias por *C. parapsilosis* é de 17 a 50% dos casos³⁷. Caracteristicamente, *C. parapsilosis* prolifera-se em soluções contendo glicose, tem grande capacidade de produzir biofilme e freqüentemente coloniza a pele. Vários estudos estabelecem claramente uma associação entre a utilização de cateter venoso em posição central e maior ocorrência de fungemia por *C. parapsilosis*³⁶. Isolados clínicos desta espécie são sensíveis a anfotericina B e aos triazólicos^{16 52}. Em países da América Latina *C. parapsilosis* tem sido reconhecida como a segunda principal causa de infecção invasiva em diferentes casuísticas já publicadas no nosso meio^{11 13 22 23}.

Candida krusei tem-se mostrado como um patógeno hospitalar ocasional, particularmente, em pacientes portadores de doenças hematológicas malignas e/ou submetidos a transplante de medula óssea²⁷. Alguns autores relataram aumento da ocorrência de fungemias causadas por *C. krusei* em pacientes neutropênicos expostos prolongadamente a fluconazol⁵⁸. Esta levedura é naturalmente resistente ao fluconazol e talvez isso explique seu aumento em pacientes neutropênicos expostos a este antifúngico.

Candida lusitanae é uma levedura pouco freqüente como agente causador de doença invasiva mas tem sido relatada como agente de candidemia em pacientes imunocomprometidos. De um total de 86 casos descritos de doença invasiva por esta espécie, 70 foram identificadas em pacientes com câncer. Freqüentemente, isolados clínicos de *C. lusitanae* têm

resistência natural à anfotericina B ou desenvolve-se rapidamente, mas são sensíveis a triazólicos⁴⁰.

Infecções invasivas por *Candida guilliermondii* são ainda infreqüentes, mas esta espécie vem sendo reconhecida por diferentes autores como agente emergente. A maioria dos casos descritos relaciona-se a pacientes com câncer. Em relação a seu tratamento, apesar do número limitado de informações disponíveis na literatura, há relatos de resistência *in vitro* de amostras clínicas à anfotericina B, assim como documentação de má resposta clínica de pacientes tratados com este poliênico. Sendo assim, há dúvidas sobre a real eficácia de anfotericina B na terapêutica de infecções sistêmicas por *C. guilliermondii*²⁴.

A freqüente ocorrência de infecções sistêmicas por espécies não *albicans* vem sendo documentada por diversos autores, em todas as partes do mundo. Debusk e cols avaliando 106 episódios de candidemia em Michigan (EUA), ocorridos no período de 1986 a 1991, verificaram que antes de 1990, *Candida albicans* era responsável por 60 a 80% dos isolados. As espécies não *albicans* predominaram após esse período, sendo *C. tropicalis* e *C. parapsilosis* as mais freqüentes¹⁴. Ainda, nos Estados Unidos da América, Pfaller e cols, reunindo amostras de *Candida* spp de cinqüenta diferentes instituições, mostraram que espécies não *albicans* responderam por 49% do total de episódios de candidemia, sendo as espécies mais prevalentes: *C. glabrata* (17%), *C. parapsilosis* (16%), *C. tropicalis* (12%) e *C. krusei* (3%)⁴⁷.

Há variações geográficas significativas no padrão etiológico de infecções invasivas por *Candida* spp documentadas em diferentes países. Enquanto na América do Norte nota-se o predomínio de *C. glabrata*

entre as espécies não *albicans*, na América do Sul, observa-se predomínio de *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis*¹².

No Brasil, estudo realizado por Colombo e cols em seis hospitais terciários do Rio de Janeiro e São Paulo, envolvendo 145 episódios de candidemia, mostrou que as espécies mais freqüentemente isoladas foram *C. albicans* (37%), *C. parapsilosis* (25%), *C. tropicalis* (24%), *C. rugosa* (5%) e *C. glabrata* (4%)¹². Estes dados foram confirmados por casuística de outros autores que mostraram a relevância de infecções invasivas por *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* no nosso meio^{13 22 23}.

As peculiaridades apresentadas por diferentes espécies de *Candida* spp, do ponto de vista epidemiológico e terapêutico, justificam a necessidade de identificar-se as leveduras ao nível de espécie quando tais microorganismos estão associados a doenças sistêmicas. Este procedimento é fundamental para permitir a escolha da melhor abordagem terapêutica a ser instituída no paciente infectado. Isolados de *Candida krusei* são completamente resistentes a fluconazol e amostras de *C. glabrata*, com freqüência, são resistentes ou necessitam doses maiores de azólicos para possibilitar sucesso terapêutico. Da mesma forma, acredita-se que doses maiores de anfotericina B devam ser utilizadas na terapêutica de infecções invasivas por *C. krusei* e *C. glabrata*. Isolados clínicos de *C. lusitanae* podem ser resistentes à anfotericina B^{46 52}.

Em relação aos aspectos epidemiológicos, a identificação de leveduras ao nível de espécie é etapa fundamental para monitorização das taxas de infecção hospitalar bem como para a identificação precoce de surtos de infecções por *Candida*.

COMPLICAÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS A CANDIDEMIA

O estudo da história natural de pacientes com candidemia mostra que parte dos episódios de fungemia tem caráter transitório e autolimitado, particularmente em hospedeiros não neutropênicos. Entretanto, não há dados clínicos ou laboratoriais que permitam ao clínico identificar com segurança, no momento em que há o diagnóstico de fungemia, quais episódios serão apenas transitórios e quais acarretarão quadros de candidíase hematogênica disseminada com invasão tecidual em vísceras e sepse. Outro aspecto relevante, a ser considerado é que, em alguns pacientes, as complicações infecciosas documentadas em vísceras aparecem semanas ou meses após o episódio de candidemia, como acontece em alguns casos de retinite, meningite ou osteomielite por *Candida* spp^{9 14 17}.

Na prática clínica, são poucos os casos em que há documentação de envolvimento de diferentes órgãos durante a ocorrência de candidemia. Quando presente, a disseminação aguda da candidemia para órgãos consiste no envolvimento de pele e globo ocular. O padrão clínico mais freqüente de apresentação de candidemia em adultos consiste apenas da presença de febre não

responsiva a antibióticos em pacientes de risco. A febre pode ter início insidioso, sem envolvimento importante do estado geral ou apresentar-se de forma súbita, acompanhada de calafrios, mialgia, taquicardia e hipotensão. Entretanto, como descreveremos a seguir, disseminação da infecção para múltiplos órgãos e morte podem ocorrer¹⁷. O aparecimento de lesões cutâneas pode ser a primeira manifestação de doença invasiva ou um marcador de disseminação da doença. Portanto, é importante o reconhecimento precoce das lesões e seu diagnóstico. As lesões de pele podem acometer 10 a 15% dos casos, apresentando-se caracteristicamente como máculo-pápulas ou pequenos nódulos com base eritematosa ou púrpurica, mas outros aspectos morfológicos de lesões são descritos. Candidíase sistêmica com lesões de pele são principalmente devido a espécies de *C. tropicalis*⁶.

Endoftalmites podem ocorrer em cerca de 10 a 30% dos casos, sendo esta variação na prevalência dependente das condições do hospedeiro (é mais rara em neutropênicos), da espécie de *Candida* envolvida, bem como da presença ou não de oftalmologista na

avaliação do paciente. *Candida* pode infectar as estruturas oculares por disseminação hematogênica ou por inoculação direta, durante cirurgia ocular. Sintomas incluem borramento visual, escotomas e dor bulbar. As anormalidades oftalmológicas são caracterizadas por lesões algodinosas na retina e no vítreo, múltiplas hemorragias retinianas, manchas de Roth e uveíte. Todas as estruturas oculares podem ser afetadas, porém, quando ocorre endoftalmite, a terapia é difícil e a incidência de seqüelas é alta. O reconhecimento do envolvimento ocular em pacientes com candidemia é fundamental visto que o tratamento deve ser instituído por período mais prolongado e eventualmente há necessidade de cirurgia para controle do processo^{17 33 50}.

O envolvimento de sistema nervoso central ocorre com grande freqüência em prematuros que desenvolvem candidemia. Nesta população, a investigação de meningite em caso de candidemia é mandatória. Em adultos, a meningite por *Candida* é geralmente decorrência de contaminação de procedimento neurocirúrgico, sendo poucas vezes documentada como complicação de candidemia. Entretanto, segundo dados obtidos em séries de necropsia, pacientes com sepse por *Candida* que evoluem a óbito apresentam lesões fúngicas em sistema nervoso central em até 20% dos casos^{17 19}.

Endocardite por *Candida* ocorre geralmente como complicação de pós-operatório de troca valvar e em usuários de drogas ilícitas intravenosas, particularmente heroína. Raramente endocardite é registrada como complicação isolada de candidemia em paciente não submetido a cirurgia cardíaca¹⁹.

O envolvimento osteo-articular como consequência de candidemia é bastante infreqüente, mas pode surgir como complicação tardia, muitas vezes até 16 meses após o suposto episódio de fungemia. O envolvimento ósseo é reconhecido por dor local, febre e alterações radiológicas compatíveis com osteomielite. Articulações também podem ser acometidas, particularmente as maiores. Esta complicação parece ser mais freqüente

em crianças que em adultos. Usuários de heroína também apresentam maior risco de apresentar candidemia com complicações ósteo-articulares^{17 19}.

Candidíase hepatoesplênica é uma forma incomum de infecção pelo gênero *Candida* que envolve primariamente o fígado e o baço e, menos freqüentemente, os rins, os pulmões e os ossos. Esta síndrome ocorre habitualmente em pacientes em tratamento intensivo para leucemia aguda, ou seja, pacientes imunocomprometidos e de difícil tratamento devido a neutropenia coexistente nesta população. A incidência estimada de candidíase hepatoesplênica em pacientes com leucemia aguda é em média 5% (3,2%-6,8%). Alguns fatores de risco têm sido associados a candidíase hepatoesplênica, incluindo neutropenia prolongada, uso de cateteres vasculares, mucosite e administração de antibióticos de largo espectro. O mais provável é que a candidíase hepatoesplênica desenvolva-se como consequência da neutropenia prolongada e quebra da barreira mucosa do trato gastrointestinal, que serve como porta de entrada para as espécies de *Candida*. Esta síndrome manifesta-se pelo surgimento de febre após melhora da neutropenia, acompanhada por aumento do volume abdominal, secundário a hepatoesplenomegalia. Há formação de abscessos em fígado e baço, eventualmente nos rins, sendo comum a ocorrência de anorexia e vômitos. Trata-se de infecção com curso crônico, podendo agravar-se nos casos em que o paciente volte a apresentar neutropenia. O tratamento é realizado por meses, sendo o resultado terapêutico geralmente reservado^{5 17 19}.

De forma geral, 40 a 60% dos pacientes que desenvolvem candidemia morrem durante a internação na qual houve a fungemia, sendo a alta mortalidade decorrência particularmente do diagnóstico tardio e à gravidade das comorbidades^{55 57}. Fatores prognósticos têm sido descritos em pacientes com candidemia, sendo os mais freqüentes: idade, espécie do agente causador (mortalidade por *C. parapsilosis* é a menor), neutropenia persistente e a não retirada do cateter venoso em posição central após o diagnóstico da infecção^{41 42}.

MEDIDAS DE PREVENÇÃO E PROFILAXIA

A prevenção de candidíase invasiva é um assunto ainda bastante controverso. Considerando que candidíase invasiva ocorre freqüentemente como decorrência de imunodepressão, exposição a procedimentos médicos invasivos e antibioticoterapia prolongada, as medidas de prevenção recaem na identificação destes fatores e na tentativa de controlar as doenças de base e minimizar a exposição dos pacientes às condições de risco mencionadas.

Um dos principais fatores de risco para candidemia identificado, em vários estudos caso-controle, é a utilização de cateter venoso em posição central, particularmente se acompanhada da administração de nutrição parenteral. Recomenda-se a indicação racional

destes procedimentos invasivos, bem como a sua remoção logo que as condições clínicas permitam⁵⁶.

Condição de risco que merece especial atenção, pois pode ser minimizada, é a utilização de múltiplos antibióticos por períodos prolongados. Sabendo-se que o uso de antibióticos aumenta a colonização intestinal por espécies de *Candida*, potencializando o fenômeno de translocação, o uso prudente e racional destes agentes pode constituir medida eficaz de prevenção de candidemia^{2 57}.

Muitos dos episódios de candidemia ocorrem em pacientes críticos com diversas comorbidades, situação onde o julgamento sobre a resposta clínica do paciente e o momento correto para suspensão da terapêutica antimicrobiana são motivo de controvérsia. De uma maneira geral, são múltiplas as razões que

levam os clínicos a utilizar antibióticos por tempo prolongado: a falha dos médicos em classificar a gravidade da infecção, a falha em distinguir uso profilático e terapêutico, a limitação de estudos avaliando a duração do tratamento antibiótico nas diferentes síndromes, o medo injustificado de falência do tratamento e a pressão da indústria farmacêutica³⁵.

Há inúmeros argumentos para tentarmos reduzir a duração do tratamento antibiótico, incluindo minimização de efeitos adversos decorrentes de seu uso, proteção da microbiota autóctone, diminuição do potencial desenvolvimento de resistência por parte dos microorganismos e os custos diretos e indiretos decorrentes desta terapêutica. Há estudos disponíveis mostrando que períodos curtos de antibióticos podem ser suficientes em algumas situações específicas envolvendo infecções intra-abdominais, infecções de trato respiratório, infecções de pele e partes moles³⁵.

Outro mecanismo primário na redução do risco de transmissão de agentes infecciosos é, sem dúvida, a lavagem das mãos, que há décadas os profissionais de controle de infecção advogam no ambiente hospitalar. Esta medida é fundamental para reduzir o risco de infecção entre pacientes expostos a procedimentos médicos invasivos^{34 56}.

Além das medidas de prevenção mencionadas, tendo em vista as dificuldades diagnósticas nas infecções fúngicas, assim como os altos índices de mortalidade associados ou atribuídos a estas complicações, a profilaxia com drogas antifúngicas tem sido avaliada em grupos onde há alta prevalência de micoses invasivas.

Em pacientes submetidos a transplante de fígado, existem dois estudos randomizados demonstrando a utilidade da administração de fluconazol durante 28 a 100 dias pós-transplante⁴³. Anfotericina B lipossomal administrada durante os primeiros cinco dias, também foi efetiva em reduzir a incidência de infecções fúngicas durante o primeiro mês pós-transplante hepático²⁰. Entretanto, o uso rotineiro da profilaxia antifúngica em transplantados hepáticos tem determinado emergência de espécies não *albicans* resistentes a antifúngicos, bem como não demonstrou diminuição de mortalidade nos pacientes expostos²⁶.

Para casos de pacientes submetidos a transplante de medula óssea, há estudos randomizados, duplo-cegos, demonstrando que fluconazol administrado profilaticamente diminui a incidência de candidíase superficial, invasiva e também a mortalidade relacionada a estas infecções²⁵. Por tratar-se de medida que reduz mortalidade, tem sido implementada nos diferentes centros de TMO no mundo todo. Entretanto, há alguma controvérsia em relação a sua duração.

Um estudo realizado em 300 pacientes que receberam fluconazol 400mg/dia versus placebo durante 75 dias após transplante de medula óssea foram comparados quanto à sobrevida, causas de morte e quanto à incidência de infecção fúngica precoce (< 110 dias) ou tardia (>110 dias). Após oito anos de seguimento, a sobrevida em ambos os períodos analisados foi significativamente maior no grupo que recebeu fluconazol profilático ($p < 0,001$). Da mesma forma, a incidência de candidíase invasiva e de doença enxerto versus hospedeiro foi maior nos pacientes que receberam placebo³⁹. Após esta publicação, a *American Society of Blood and Bone Marrow Transplantation* juntamente com a *Infectious Diseases Society of America* passaram a recomendar a administração de fluconazol profilático em pacientes transplantados de medula óssea para a prevenção de candidíase²⁵.

Embora, a profilaxia antifúngica tenha efetividade comprovada em pacientes neutropênicos de alto risco, a profilaxia antifúngica em pacientes críticos internados em unidades de terapia intensiva (UTI) clínica e cirúrgica ainda é assunto de muita controvérsia. Pelz e cols realizaram um estudo prospectivo, randomizado, controlado, avaliando o impacto de fluconazol versus placebo em 260 pacientes internados em uma UTI cirúrgica durante sua permanência na unidade. Após ajuste de variáveis confundidoras foi observado que o risco de infecção fúngica foi reduzido de 55% no grupo exposto a 400mg de fluconazol. Embora nenhuma diferença na mortalidade tenha sido observada entre os dois grupos avaliados, este estudo demonstra a eficácia do fluconazol na redução da incidência de infecções fúngicas em pacientes críticos cirúrgicos⁴⁴.

Garbino e cols realizaram estudo randomizado, duplo-cego, para avaliar o impacto de uso profilático de fluconazol versus placebo em pacientes críticos, submetidos à ventilação mecânica. Houve redução nas taxas de colonização e infecção por *Candida* spp no grupo exposto a fluconazol (5,8% x 16%)²¹. De forma geral, a introdução de profilaxia antifúngica indiscriminada em pacientes cirúrgicos com fluconazol não mostra nenhum benefício em termos de sobrevida em pacientes admitidos em UTI, levando a seleção de espécies não- *albicans* resistentes ao fluconazol^{28 49}.

Outra população de grande interesse para prevenção de infecções por *Candida* spp é constituída por crianças prematuras de baixo peso ao nascer. Recentemente, avaliou-se o uso de fluconazol profilático para recém-nascidos de baixo peso (<1.000g), durante suas primeiras seis semanas de vida, obtendo-se resultados bastante promissores para prevenção de colonização, infecção e morte por infecção fúngica invasiva³¹.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, Pinzcowski H, Vartivarian S. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. *Clinical Infectious Diseases* 24:1122-1128, 1997.
2. Alexander JW, Boyce ST, Babcock, GF. The process of microbial translocation. *Annals of Surgery* 212: 496-510, 1990.
3. Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, Gaynes RP, Jarvis WR, Horan T, Edwards JR, Tolson J, Henderson T, Martone WJ. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989. National Nosocomial Infections Surveillance System. *American Journal of Medicine* 91:86S-89S, 1991.
4. Beck-Sagué C, Jarvis WR and National Nosocomial Infections Surveillance System. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. *Journal of Infectious Diseases* 167: 1247-1251, 1993.
5. Bodey GP, Anaisse EJ. Opportunistic fungal infections: a major problem in immunocompromised patients. *In: Richardson RG (ed) Opportunistic fungal infections: focus on fluconazole. International Congress and Symposium Series No 153, Royal Society of Medicine Services Limited, London, p 1-16, 1989.*
6. Bodey GP, Luna M. Skin lesions associated with disseminated candidiasis. *Journal of American Medical Association* 229:1466-1468, 1974.
7. Cole GT, Halawa AA, Anaisse EJ. The role of the gastrointestinal tract in hematogenous candidiasis: from the laboratory to the bedside. *Clinical Infectious Diseases* 22 (suppl 2):73-88, 1996.
8. Coleman DC, Rinaldi MG, Haynes KA, Rex JH, Summerbell RC, Anaissie EJ, Li A, Sullivan DJ. Importance of *Candida* species other than *Candida albicans* as opportunistic pathogens. *Medical Mycology* 36 (suppl 1): 156-165, 1998.
9. Colombo AL. Epidemiology and treatment of hematogenous candidiasis: a Brazilian perspective. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 4:113-118, 2000.
10. Colombo AL. Contribuições para o entendimento da epidemiologia das infecções hematogênicas por *Candida* spp. e para sua abordagem terapêutica. Tese para obtenção do título de livre-docência apresentada a Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, 2003.
11. Colombo AL, Nucci M, Salomão R, Branchini MI, Richtmann R, Derossi A, Wey S. High rate of non-*albicans* candidemia in Brazilian tertiary care hospitals. *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases* 34:281-286, 1999.
12. Colombo AL, Perfect J, DiNubile M, Bartizal K, Motyl M, Hicks P, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N. Global distribution and outcomes for *Candida* species causing invasive candidiasis: results from an international randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin B for the treatment of invasive candidiasis. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 22:470-474, 2003.
13. Costa SF, Marinho I, Araújo EA, Manrique AE, Medeiros EAS, Levin AS. Nosocomial fungemia: a 2-year prospective study. *Journal of Hospital Infection* 45: 69-72, 2000.
14. Debusk CH, Daoud R, Thirumoorathi MC, Wilson FM, Khatib R. Candidemia: current epidemiologic characteristics and a long-term follow-up of the survivors. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 26: 697-703, 1994.
15. Diekema DJ, Messer SA, Brueggemann AB, Coffman SL, Doern GV, Herwaldt LA, Pfaller MA. Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study. *Journal of Clinical Microbiology* 40: 1298-1302, 2002.
16. Diekema DJ, Pfaller MA, Jones RN. Age-related trends in pathogen frequency and antimicrobial susceptibility of bloodstream isolates in North America. SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-2000. *International Journal of Antimicrobial Agents* 20: 412-418, 2002.
17. Dignani MC, Solomkin JS, Anaissie E. *Candida*. *In: Anaissie E, McGinnis MR, Pfaller MA (eds) Medical Mycology. 1ª Edição, Churchill Livingstone, Filadélfia, p. 195-239, 2003.*
18. Edmond MB, Wallace SE, Mc Clish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clinical Infectious Diseases* 29:239-244, 1999.
19. Filler SG, Kullberg BJ. Deep-seated candidal infections. *In: Anaissie E, McGinnis MR, Pfaller MA (eds) Medical Mycology. 1ª Edição, Churchill Livingstone, Filadélfia, p. 341-348, 2003.*
20. Fung JJ. Fungal infection in liver transplantation. *Transplant Infectious Diseases* 4 (suppl 3): 18-23, 2002.
21. Garbino J, Lew DP, Romand JA, Hugonnet S, Auckenthaler R, Pittet D. Prevention of severe *Candida* infections in non neutropenic, high-risk, critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients treated by selective digestive decontamination. *Intensive Care Medicine* 28: 1708-1017, 2002.
22. Godoy P, Tiraboschi IN, Severo LC, Bustamante B, Calvo B, Da Matta DA, Colombo AL. Species distribution and antifungal susceptibility profile of *Candida* spp. bloodstream isolates from Latin American hospitals. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 98:401-405, 2003.
23. Goldani LZ, Mario PS. *Candida tropicalis* fungemia in a tertiary care hospital. *Journal of Infection* 46: 150-160, 2003.
24. Hazen KC. New and emerging yeast pathogens. *Clinical Microbiology Review* 8:462-478, 1995.
25. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clinical Infectious Diseases* 34:730-751, 2002.
26. Husain S, Tollemar J, Dominguez EA, Baumgarten K, Humar A, Paterson DL, Wagener MM, Kusne S, Singh N. Changes in the spectrum and risk factors for invasive candidiasis in liver transplant recipients: prospective, multicenter, case-controlled study. *Transplantation* 75: 2023-2029, 2003.
27. Iwen PC, Kelly DM, Reed EC, Hinrichs SH. Invasive infection due to *Candida krusei* in immunocompromised patients not treated with fluconazole. *Clinical Infectious Diseases* 20:342-347, 1995.
28. Kam LW, Lin JD. Management of systemic candidal infections in the intensive care unit. *American Journal of Health Systemic Pharmaceutical* 59:33-41, 2002.

29. Kao AS, Brandt ME, Pruitt WR, Conn LA, Perkins BA, Stephens DS, Baughman WS, Reingold AL, Rothrock GA, Pfaller MA, Pinner RW, Hajjeh RA. The epidemiology of candidemia in two United States cities: results of population based active surveillance. *Clinical Infectious Diseases* 29:1164-1170, 1999.
30. Karlowsky JA, Zhanel GG, Klym KA, Hoban DJ, Kabani AM. Candidemia in a Canadian tertiary care hospital from 1976 to 1996. *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases* 28:5-9, 1997.
31. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Donowitz LG. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *The New England Journal of Medicine* 345: 1660-1666, 2001.
32. Krcmery V, Barnes AJ. Non-*albicans* *Candida* spp. causing fungemia: pathogenicity and antifungal resistance. *Journal of Hospital Infection* 50: 243-260, 2002.
33. Krishna R, Amuh D, Lowder CY, Gordon SM, Adal KA, Hall G. Should all patients with candidemia have an ophthalmic examination to rule out ocular candidiasis? *Eye* 14:30-34, 2000.
34. Larson, L. Skin hygiene and infection prevention: more of the same or different approaches? *Clinical Infectious Diseases* 29:1287-1294, 1999.
35. Lechleuthner A, Troidl H, Lefering R. Minimal antibiotic therapy: technology assessment instead of clinical trials. *European Journal of Surgery* S(576): 36-38, 1996.
36. Levin AS, Costa SF, Mussi NS, Basso M, Sinto SI, Machado C, Geiger DC, Villares MC, Schreiber AZ, Barone AA, Branchini ML. *Candida parapsilosis* fungemia associated with implantable and semi-implantable central venous catheters and the hands of health care workers. *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases* 30: 243-249, 1998.
37. Levy I. Emergence of *Candida parapsilosis* as the predominant species causing candidemia in children. *Clinical Infectious Diseases* 26: 1086-1088, 1998.
38. Lunel FMV, Meis JFGM, Voss A. Nosocomial fungal infections: candidemia. *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases* 34: 213-220, 1999.
39. Marr KA, Seidel K, Bowden RA, Schoch HG, Flowers ME, Corey L, Boeckh M. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo controlled trial. *Blood* 96: 2055-2061, 2000.
40. Merz WG. *Candida lusitanae*: frequency of recovery, colonization, infection and amphotericin B resistance. *Journal of Clinical Microbiology* 20: 1194-1195, 1984.
41. Nucci M, Anaisse E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clinical Infectious Diseases* 33: 1959-1967, 2001.
42. Nucci M, Colombo AL, Silveira F, Richtmann R, Salomão R, Branchini MI, Spector N. Risk factors for death in patients with candidemia. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 19: 846-850, 1998.
43. Paya CV. Prevention of fungal and hepatitis virus infections in liver transplantation. *Clinical Infectious Diseases* 33 (suppl 1): 47-52, 2001.
44. Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, Diener-West M, Merz WG, Hammond J, Lipsett PA. Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. *Annals of Surgery* 233: 542-548, 2001.
45. Pfaller MA. Nosocomial candidiasis: emerging species, reservoirs, and modes of transmission. *Clinical Infectious Diseases* 22 (suppl 2): S89-S94, 1996.
46. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Sader HS, Fluit AC, Hollis RJ, Messer SA; SENTRY Participant Group. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and *in vitro* susceptibilities to fluconazole, ravuconazole and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Journal of Clinical Microbiology* 39: 3254-3259, 2001.
47. Pfaller MA, Jones RN, Messer SA, Edmond MB, Wenzel RP. National surveillance of nosocomial bloodstream infection due to *Candida albicans*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE program. *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases* 31: 327-332, 1998.
48. Rentz AM, Halpern MT, Bowden R. The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome and overall cost of illness. *Clinical Infectious Diseases* 27: 781-788, 1998.
49. Rex JH, Sobel JD. Prophylactic antifungal therapy in the intensive care unit. *Clinical Infectious Diseases* 32: 1191-1200, 2001.
50. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, Edwards JE. Practice guidelines for treatment of candidiasis. *Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases* 30: 662-678, 2000.
51. Safran DB, Dawson E. The effect of empiric and prophylactic treatment with fluconazole on yeast isolates in a surgical trauma intensive care unit. *Archives of Surgery* 132: 1184-1188, 1997.
52. Sanglard D, Odds FC. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. *Lancet Infectious Diseases* 2: 73-85, 2002.
53. Sullivan D, Coleman D. *Candida dubliniensis*: characteristics and identification. *Journal of Clinical Microbiology* 36: 329-334, 1998.
54. Voss A, Kluytmans JA, Koeleman JG, Spanjaard L, Vandenbroucke-Grauls CM, Verbrugh HA, Vos MC, Weersink AY, Hoogkamp-Korstanje JA, Meis JF. Occurrence of yeast bloodstream infections between 1987 and 1995 in five Dutch university hospitals. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 15: 909-912, 1996.
55. Wenzel RP. Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality. *Clinical Infectious Diseases* 20: 1531-1534, 1995.
56. Wey SB, Colombo AL. Fungal infections of catheters. In: Seifert H, Jansen B, Farr BM (eds) *Catheter Related Infections*. 1^o edition, Marcel Decker, Inc, New York, p. 139-156, 1997.
57. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. *Archives of Internal Medicine* 148:2642-2645, 1988.
58. Wingard JR. Importance of *Candida* species other than *C. albicans* as pathogens in oncology patients. *Clinical Infectious Diseases* 20: 115-125, 1995.