

## TRATAMENTO PELO FLUCONAZOL DE PACIENTES IMUNO-COMPROMETIDOS COM GRAVES INFECÇÕES FÚNGICAS

Marcos BOULOS(1)

### RESUMO

Avaliou-se a eficácia do fluconazol no tratamento de infecções fúngicas em 108 pacientes imunocomprometidos. As doses iniciais variaram de 50 a mais de 400 mg/dia. Dos 108 pacientes, 57 (52,8%) tinham criptococose, 45 (41,7%) candidíase e 6 (5,5%) outras infecções fúngicas, sendo que 66,6% dos pacientes eram portadores de AIDS. Dos 57 pacientes com criptococose houve acometimento do SNC em 52 (91,2%); 39 de 43 pacientes com criptococose (90,7%) e 36 de 39 dos portadores de candidíase (92,3%) curaram ou tiveram boa evolução clínica. A erradicação do fungo ocorreu em 19 de 30 casos com criptococose (63,3%) e em 21 de 26 casos com candidíase (80,7%) que puderam ser avaliados.

Onze dos 108 pacientes (10,2%) apresentaram reações adversas, principalmente gastrintestinais de pequena intensidade, porém um paciente apresentou envolvimento hepático na vigência de terapêutica com fluconazol. Conclui-se que o fluconazol é droga eficaz e de baixa toxicidade para tratar criptococose e candidíase, constituindo-se boa alternativa à terapêutica convencional com anfotericina B.

**UNITERMOS:** Terapêutica antifúngica; Fluconazol; Candidíase; Criptococose.

### INTRODUÇÃO

As infecções fúngicas que no passado eram pouco frequentes como causadoras de doença grave, vem se revestindo de especial importância com as doenças tumorais e seu tratamento, com a hospitalização prolongada, com o uso de antibióticos de amplo espectro de ação, com quimioterapia que induz à lesão de mucosa, com a administração de corticosteróides e com o surgimento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida<sup>(1)</sup>.

Entre as infecções fúngicas sistêmicas de maior gravidade destacamos a neurocriptococose, a candidíase e a aspergilose, sendo as duas primeiras predominantes em pacientes com AIDS e as duas últimas naqueles com imunodeficiência induzida por drogas.

Embora a anfotericina B tenha melhorado de maneira significativa o prognóstico de pacientes com infecções fúngicas sistêmicas, principalmente naqueles com neurocriptococose, 30 anos de experiência revelaram limitações clínicas de seu uso, incluindo eficácia discreta (aproximadamente 30% dos pacientes com meningite criptocócica não res-

pondem ao tratamento com anfotericina B)<sup>(14)</sup>, nefrotoxicidade (em aproximadamente 30%), além de efeitos colaterais quando da administração (80 a 90% dos pacientes tem calafrios e 20% vômitos). Cetoconazol, derivado imidazólico com boa atuação anti-fúngica, não é útil para tratar infecções graves, principalmente por não ser disponível para administração parenteral, bem como por não atuar na neurocriptococose, além de ser hepatotóxico<sup>(14)</sup>.

Estudos recentes, em pacientes com e sem AIDS, tem mostrado que novos derivados triazólicos, fluconazol e itraconazol, são eficazes e bem tolerados<sup>(14)</sup>.

Este trabalho procura avaliar o emprego do fluconazol, derivado triazólico, no tratamento de infecções fúngicas, em sua maioria com comprometimento sistêmico e risco de vida.

### CASUÍSTICA

O presente estudo foi realizado no período de abril de 1988 a julho de 1990, em 108 pacientes com infecções fúngicas, em nome dos quais era feita soli-

(1) Professor Associado do Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da USP.  
Endereço para correspondência: Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 470, CEP.05403-000 SP- Brasil.

citação de droga alternativa por seus médicos assistentes. Estes eram de diferentes instituições, localizadas principalmente em São Paulo e Rio de Janeiro.

Os pacientes foram selecionados tendo-se como base: a) falha na terapêutica anterior; b) toxicidade intensa; ou c) contraindicação absoluta no uso da terapêutica convencional.

O fornecimento da medicação era feito após aprovação pelos comitês de ética das instituições solicitantes e obtenção do consentimento pós-informação de cada paciente.

A definição de infecção se deu pelo isolamento do fungo no local acometido, e os casos, cujas culturas subsequentes eram negativas, foram considerados como de erradicação micológica.

A despeito da sugestão de dose inicial de 400 mg/dia, seguido por 200 mg/dia, a dose foi administrada na dependência da gravidade do caso e a critério do médico assistente.

A avaliação da toxicidade foi realizada através de queixas clínicas espontâneas e exames laboratoriais (bioquímicos e hematológicos). Quando presentes, os efeitos tóxicos foram acompanhados até seu desaparecimento.

A melhoria dos sintomas que motivaram a terapêutica, o desaparecimento das alterações clínicas e laboratoriais além da negatividade do isolamento do fungo cultivado anteriormente foram os parâmetros utilizados para avaliar a eficácia e segurança do fluconazol.

## RESULTADOS

Na amostra avaliada houve predomínio do sexo masculino (73,8%) e da raça branca (92,5%). A idade média foi de 40 anos, e 66,6% dos pacientes eram portadores de AIDS (Tabela 1).

Cinquenta e sete pacientes (52,8%) tinham criptococose, 45 (41,7%) candidíase e 6 outras infecções (hialofomicose em 2, zigomicose em 1, paracoccidiodomicose em 1, histoplasmose em 1 e aspergilose em 1).

Dos 57 pacientes com criptococose 53 (92,9%) tinham AIDS como fator predisponente, enquanto que apenas 42,2% dos 45 pacientes com candidíase apresentavam tal imunodeficiência (Tabela 1). Além da AIDS, foram fatores predisponentes mais frequentes para infecção fúngica: transplante de órgãos, neoplasias, fístulas abdominais, queimaduras e traumas (Tabela 2).

Na Tabela 3 podemos observar os locais de infecção fúngica.

Destacam-se para a criptococose o SNC (91,2%) e para a candidíase as formas septicêmicas (35,5%), orofaríngea (15,6%) e esofágica (31,1%).

Dos 108 pacientes envolvidos neste estudo 88 (81,5%) tinham sido previamente medicados com outra droga, predominantemente a anfotericina B (78,4%) e cetoconazol (13,6%), sendo que nos demais foi empregada associação dessas drogas.

### Avaliação terapêutica

Pode-se avaliar clinicamente 43 pacientes com criptococose e 39 pacientes com candidíase, tendo havido melhora ou cura em 90,7 e 92,3% deles respectivamente (Tabelas 4 e 5).

Com relação à avaliação micológica, obteve-se erradicação em 63,3% dos 30 pacientes com criptococose e em 80,7% dos 26 pacientes com candidíase (Tabelas 6 e 7).

Vinte e cinco pacientes (23,2%) iniciaram o tratamento com menos de 200 mg/dia de fluconazol enquanto que 44 (40,7%) tiveram dose

Tabela 1.  
Característica dos 108 pacientes envolvidos no estudo.

Diagnóstico (nº de pacientes)	M/F	Raça			Idade Média	Nº AIDS (%)
		Br.	Neg.	Out.		
Total (108)	79/28	99	6	2	40,0	72(66,6)
Criptococose (57)	51/5	53	3	-	37,1	53(92,9)
Candidíase (45)	27/18	40	3	2	42,5	19(42,2)
Outros (6)	1/5	6	-	-	50,4	-

Tabela 2.  
Fatores primários predisponentes à infecção fúngica

AIDS	72	Queimaduras	2
Transplantes	8	Bexiga neurogênica	1
Leucemia	5	Tuberculose	1
Outros tumores	6	Diabetes	1
Fístula abdominal	3	DPOC	1
Trauma	2	Indefinida	6

Tabela 3  
Locais da infecção fúngica nos pacientes estudados.

Diagnóstico	Nº de pacientes e locais								
	SNC	Dis.	Orof.	Esof.	Abd.	V.U.	Pul.	Os.	Cut.
Criptococose	52(91,2)	3 (5,2)			-	-	-	1	1
Candidíase	1	16(35,5)	7(15,6)	14(31,1)	1	2	3	-	1
Outros	2	1							3

SNC- Sistema Nervoso Central, Dis.- Disseminada, Orof.-orofaríngea, Esof.-esofágica, Abd.- Abdominal, V.U.- vias urinárias, Pul.- Pulmão, Os.- ósseo, Cut.- cutâneo.

Tabela 4  
Avaliação clínica de pacientes com criptococose.

	Número	% de melhora
Total	43	90,7
com AIDS	39	89,7
sem AIDS	4	100

Tabela 6  
Avaliação micológica de pacientes com criptococose.

	Número	% de erradicação
Total	30	63,3
com AIDS	27	59,0
sem AIDS	3	100,0

Tabela 5  
Avaliação clínica de pacientes com candidíase.

	Número	% de melhora
Total	39	92,3
com AIDS	17	94,1
sem AIDS	22	90,9

Tabela 7  
Avaliação micológica de pacientes com candidíase.

	Número	% de erradicação
Total	26	80,7
com AIDS	5	80,0
sem AIDS	21	81,0

inicial variando entre 200 e 399 mg/dia sendo que 39 (36,1%) iniciaram o esquema recebendo 400 mg/dia ou mais (Tabela 8).

Nos pacientes com candidíase houve predomínio de doses menores que 400 mg/dia enquanto que doses iniciais iguais ou maiores que 400 mg/dia predominaram em pacientes com criptococose.

Onze pacientes (10,2%) apresentaram reações adversas na vigência do uso de fluconazol, sendo em sua maioria distúrbios gastrintestinais. Em 1 paciente houve desenvolvimento de exantema e em outro alterações funcionais hepáticas (Tabela 9).

## DISCUSSÃO

Estudos de autópsias demonstraram que infecções fúngicas sistêmicas são encontradas em 14 a 22% dos pacientes com leucemia (sendo causa de morte em 61% destes)<sup>(3)</sup>, de 25 a 64% dos pacientes com câncer e granulocitopenia prolongada<sup>(4)</sup>, e de 58 a 81% dos pacientes com AIDS, sendo que 10 a 20% destes morreram devido a infecções fúngicas<sup>(5)</sup>.

As infecções fúngicas são de difícil diagnóstico clínico, não havendo sinais e sintomas característicos das mesmas<sup>(3)</sup>, o que torna obrigatório, em

Tabela 8  
Doses máximas de fluconazol usadas no início do tratamento.

Diagnóstico	Nº de pacientes que receberam a dose indicada (mg/dia)		
	menos de 200	200-399	400 ou mais
Total	25 (23,2%)	44 (40,7%)	39 (36,1%)
Criptococose	8 (14%)	17 (29,8%)	32 (56,2%)
Candidíase	17 (37,8%)	24 (53,3%)	4 (8,9%)
Outro	-	3	3

Tabela 9  
Efeitos adversos possivelmente devidos ao fluconazol.

Efeitos adversos reportados	Nº de pacientes que reportaram	Prevalência(%)
Qualquer	11	10,2
Náuseas/vômitos	9	8,3
Diarréia	2	1,9
Cólicas	1	0,9
Exantema	1	0,9
Hepatotoxicidade	1	0,9

determinadas circunstâncias, o uso empírico de anti-fúngicos.

Fungemia em pacientes com imunidade comprometida, especialmente naqueles com malignidade linforreticular ou hematopoiética, e naqueles com AIDS, está frequentemente associada com infecção fúngica disseminada<sup>(17)</sup>.

A utilização agressiva e extensiva de anfotericina B fez com que diminuisse a mortalidade devido a candidemia em pacientes com extensas queimaduras<sup>(12)</sup>, e naqueles com câncer<sup>(1, 9)</sup>, sendo que o uso profilático de tal droga fez com que melhorasse o prognóstico dos pacientes submetidos a transplantes de medula<sup>(10)</sup>.

A associação de anfotericina B com 5 flucitosina (5 FC) foi empregada durante as 2 últimas décadas para tratar neurocriptococose, diminuindo a mortalidade devido a esta grave infecção fúngica, sendo ainda empregada em fase de manutenção naqueles imunodeprimidos severos (principalmente AIDS). Esta associação é de difícil manuseio no paciente com AIDS pois a 5 FC causa com frequência reações adversas hematológicas com desenvolvimento de anemia e leucopenia ou trombocitopenia<sup>(8)</sup>, enquanto que a anfotericina B, apesar de melhor tolerada nesses pacientes, pode

induzir nefrotoxicidade<sup>(15)</sup>. Por outro lado, o tratamento com essa associação tem propiciado taxas de recidivas que podem chegar a 60%<sup>(8,13)</sup>.

A busca na obtenção de anti-fúngicos de administração mais fácil e com menos efeitos colaterais levou ao desenvolvimento dos derivados imidazólicos como o cetoconazol. Esta droga, apesar da facilidade posológica, não tem se mostrado eficaz para tratar infecções graves, havendo relatos de falhas significantes no tratamento de candidíase<sup>(10)</sup>, além de não atuar em neurocriptococose e de ser hepatotóxica<sup>(14)</sup>.

A partir de 1987, com o emprego do fluconazol para tratar infecções fúngicas sistêmicas, nova perspectiva foi criada devido aos bons resultados relatados<sup>(15)</sup>. Entre as diversas vantagens possíveis descreviam-se a baixa toxicidade, disponibilidade para uso oral e parenteral e excelente penetração nos diversos compartimentos orgânicos, dentre os quais o LCR<sup>(2)</sup>, onde ele atinge 60 a 80% da concentração sérica<sup>(15)</sup>.

Frente a esta alternativa terapêutica, médicos envolvidos com pacientes imunocomprometidos e alertados para o risco que representavam as infecções fúngicas oportunistas passaram a solicitar aos Laboratórios Pfizer Ltda ajuda no sentido de pro-

porcionar a droga, mesmo antes de sua comercialização local, àqueles pacientes cuja medicação antifúngica convencional não mais trazia os benefícios desejados. Este mesmo tipo de trabalho já vinha sendo feito em outros países<sup>(13)</sup>. Embasada nesta experiência a empresa estendeu ao Brasil o mesmo programa humanitário<sup>(13)</sup>.

Os 108 pacientes indicados por seus respectivos médicos obedeceram as determinações básicas estabelecidas no protocolo orientador sobre o uso do fluconazol em infecções fúngicas com risco de vida, sem risco de vida e em meningite criptocócica.

Em 88 pacientes admitidos no estudo (81,5%) havia informação de terapêutica com outro antifúngico, considerada para controlar a infecção.

Uma característica de nossa amostragem é que a maioria dos pacientes (66,6%) era portadora de AIDS, sendo que esta prevalência foi maior (92,9%) quando destacamos os pacientes com criptococose.

Quanto ao local da infecção, os pacientes com criptococose tiveram acometimento preferencial no SNC (91,2%), demonstrando a gravidade e dificuldade de abordar pacientes com tal infecção fúngica. Com relação a candidíase, a maioria dos pacientes teve a forma disseminada (35,5%) ou com comprometimento oro-faríngeo e esofágico (46,7%).

A grande variabilidade das doses iniciais utilizadas nesse estudo diz respeito às características do mesmo, pois cada paciente foi medicado por seu respectivo médico assistente com base em critérios específicos, razão pela qual não houve padronização das doses iniciais, as quais foram maiores nos pacientes considerados de maior risco de vida, como aqueles com criptococose, onde a maioria recebeu doses máximas iniciais.

Obviamente doses iniciais menores foram utilizadas para comprometimento localizado, como na candidíase oro-faríngea e esofágica, que pode ser tratada com 50 mg/dia de fluconazol com resposta adequada e resolução em até 7 dias<sup>(6)</sup>. Em havendo envolvimento de mucosa, ou em pacientes imunodeprimidos empregam-se doses maiores, de 50 a 200 mg/dia de fluconazol, para tratar candidíase, com resultados também favoráveis<sup>(7)</sup>.

Em pacientes com infecção criptocócica disse-

minada SUGAR & SAUNDERS<sup>(14)</sup> utilizaram 50 a 200 mg/dia de fluconazol profilaticamente, obtendo baixa taxa de reincidência da infecção, sugerindo esses autores a utilização do fluconazol em tal eventualidade.

Na infecção aguda do SNC por *C. neoformans* recomendaram-se doses de até 400 mg/dia de fluconazol por períodos prolongados, de até 64 semanas, iniciando-se com doses menores<sup>(15)</sup>.

A resposta clínica nos pacientes considerados avaliáveis, foi favorável em 90,7% daqueles com criptococose e em 92,3% daqueles com candidíase. Apesar de resultados discretamente menos favoráveis em pacientes portadores de AIDS com infecção criptocócica, a pequena amostragem de pacientes com outra patologia de base não permite generalizações.

A despeito da evolução favorável observada nos 6 pacientes com infecções fúngicas que não a criptococose e candidíase, o pequeno número avaliado não permite conclusões.

Tais resultados são bastante animadores em se tratando de infecções graves em pacientes imunocomprometidos, porém destacamos aqui que pelas características do estudo não houve comparação com outros esquemas anti-fúngicos.

Resultados semelhantes foram relatados por ROBINSON et al<sup>(13)</sup> em estudo com as mesmas características deste.

Quanto à erradicação do fungo, esta foi obtida em 63,3 e 80,7% dos pacientes com criptococose e candidíase respectivamente. Tal resultado enfatiza a já conhecida dificuldade de erradicar *Cryptococcus neoformans* do SNC, principalmente em pacientes com AIDS, havendo hoje tendência a manter droga profilaticamente por tempo prolongado ou mesmo por toda vida.

A toxicidade devida ao uso da terapêutica antifúngica convencional, que leva com frequência a interrupção da mesma, tem levado a extensas avaliações dos derivados imidazólicos para tal fim. Assim WIT et al.<sup>(16)</sup> compararam o cetoconazol com o fluconazol para tratar candidíase de orofaringe em pacientes com AIDS, mostrando superioridade do fluconazol que levou a 100% de cura clínica e 87% de cura micológica, enquanto que o cetoconazol produziu 75% de cura clínica e 69%

de cura micológica. Por outro lado, PERFECT et al.<sup>(11)</sup> em trabalho experimental demonstraram resultados similares no emprego do fluconazol e do itraconazol para tratar meningite criptocócica e pielonefrite por *Candida* em coelhos.

Na avaliação dos efeitos colaterais do presente estudo pudemos constatar que estes ocorreram em 10,2% dos pacientes, sendo em sua maioria de pequena intensidade e que reverteram mesmo com a manutenção do medicamento. Um paciente teve lesão hepática grave na vigência do uso de fluconazol; tal paciente apresentou elevação das enzimas hepáticas após bacteremia devido a fistula colo-cutânea, sendo medicado inicialmente com cefotaxima e anfotericina B quando do aparecimento das alterações, tendo inclusive evoluído com encefalopatia hepática. Na hemocultura houve isolamento de *Candida albicans* tendo-se introduzido fluconazol com melhora clínica e condições para alta hospitalar após 30 dias, havendo porém reinternação posterior por descompensação hepática na vigência do fluconazol. Considera-se pouco provável que o fluconazol produza hepatopatia, pois tal droga é excretada fundamentalmente na urina como droga ativa não modificada, ao contrário do cetoconazol e itraconazol que são degradados no fígado como metabólitos inativos<sup>(15)</sup>.

Dados de diferentes autores<sup>(13,14,15)</sup> mostram que o fluconazol é droga segura, não apresentando efeitos adversos que levem à interrupção do tratamento.

O presente estudo mostrou que o fluconazol é eficaz para tratar infecções fúngicas devidas a *Candida sp* e *Cryptococcus neoformans* em pacientes imunodeprimidos, sendo de baixa toxicidade, constituindo-se portanto como droga alternativa à anfotericina B nos casos graves e pela facilidade de dose única oral pode ser utilizada na manutenção após a fase aguda.

## SUMMARY

### Treatment by Fluconazole of Severe Fungal Infections in Immunocompromised Patients

Fluconazole therapy was evaluated prospectively in 108 patients with immunosuppression and serious fungal infections.

Patients were enrolled if they had a life-threatening fungal infection and conventional therapy

had failed to eradicate infection, had caused serious toxic reactions, or was contraindicated. Patients were treated with 50 to over 400 mg/day initially. AIDS was underlying risk factor in 66.6% of the patients evaluated in the study and in 92.9% of 57 patients with cryptococcal infection. Satisfactory clinical response was observed in 43 patients with active cryptococcal infection and in 39 patients with active candidiasis, 90.7% and 92.3% respectively. Concerning mycologic response, 63.3% and 80.7% of 30 patients with cryptococcal infection and 26 patients with candidiasis respectively had final negative cultures. Eleven patients (10.2%) had adverse effects possibly due to fluconazole therapy.

Fluconazole may be effective in the treatment of cryptococcal infection and candidiasis and can be an alternative to conventional antifungal therapy.

## AGRADECIMENTOS

Dra. Marília Muratori (in memoriam)- pela monitorização dos pacientes.

Aos médicos assistentes dos diferentes centros que contribuíram para efetivar a presente casuística.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALBANO, E.A. & PIZZO, P.A.- Infectious complications in childhood acute leukemias. *Pediat. Clin. N. Amer.*, 35:873-901, 1988.
2. ARNDT, C.A.S.; WALSH, T.J.; McCULLY, C.L.; BALIS, F.M.; PIZZO, P.A. & POPLACK, D.G.- Fluconazole penetration into cerebrospinal fluid: implications for treating fungal infections of the central nervous system. *J. Infect. Dis.*, 157:178-180, 1988.
3. BODEY, G.P.- Fungal infections complicating acute leukemia. *J. Chron. Dis.*, 19:667-687, 1966.
4. CHUCK, S.L. & SANDE, M.A.- Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *New Engl. J. Med.*, 321:794-799, 1989.
5. CONTI, D.J.; TOLKOFF-RUBIN, N.E.; BAKER Jr., G.P.; DORAN, M.; COSIMI, A.B.; DELMONICO, F.; AUCHINCLOSS Jr., H.; RUSSEL, P.S. & RUBIN, R. H.- Successful treatment of invasive fungal infection with fluconazole in organ transplant recipients. *Transplantation*, 48:692-695, 1989.
6. DUPONT, B. & DROUHET, E.- Fluconazole in the management of oropharyngeal candidiasis in a predominantly

- HIV antibody-positive group of patients. In: FROMTLING, R.A., ed. *Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents*. S.L. J.R. Proust Science Publishers, 1987.
7. HAY, R.J.- Overview of studies of fluconazole in oropharyngeal candidiasis. *Rev. infect. Dis.*, 12:S334-S337, 1990.
  8. HOLMBERG, K. & MEYER, R.D.- Fungal infections in patients with AIDS and AIDS-related complex. *Scand. J. infect. Dis.*, 18:179-192, 1986.
  9. MAKSYMCIUK, A.W.; THONGPRASERT, S.; HOPFER, R.; LUNA, M.; FAINSTEIN, V. & BODEY, G.P.- Systemic candidiasis in cancer patients. *Amer. J. Med.*, 77(4D): 20-27, 1984.
  10. MILLIKEN, S.T. & POWLES, R.L.- Antifungal prophylaxis in bone marrow transplantation. *Rev. infect. Dis.*, 12:S374-S379, 1990.
  11. PERFECT, J.R.; SAVANI, D.V. & DURACK, D.T. - Comparison of itraconazole and fluconazole in treatment of cryptococcal meningitis and candida pyelonephritis in rabbits. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 29:579-583, 1986.
  12. PRASAD, J.K.; FELLER, I. & THOMSON, P.D.- A ten-year review of *Candida* sepsis and mortality in burn patients. *Surgery*, 101:213-216, 1987.
  13. ROBINSON, P.A.; KINIRSCH, A.K. & JOSEPH, J.A.- Fluconazole for life-threatening fungal infection in patients who cannot be treated with conventional antifungal agents. *Rev. infect. Dis.*, 12:S349-S363, 1990.
  14. SUGAR, A.M. & SAUNDERS, C.- Oral fluconazole as suppressive therapy of disseminated cryptococcosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Amer. J. Med.*, 85:481-489, 1988.
  15. SUGAR, A.M.; STERN, J.J. & DUPONT, B.- Overview: treatment of cryptococcal meningitis. *Rev. infect. Dis.*, 12:S338-S348, 1990.
  16. WIT, S.D.; GOOSSENS, H., WEERTS, D. & CLUMECK, N. - Comparison of fluconazole and ketoconazole for oropharyngeal candidiasis in AIDS. *Lancet*, 8641:746-748, 1989.
  17. YOUNG, R.C.; BENNETT, J.E.; GEELHOED, G.W. & LEVINE, A.S. - Fungemia with compromised host resistance. *Ann. Intern. Med.*, 80:605-612, 1974.

Recebido para publicação em 25/5/1992

Aceito para publicação em 20/7/1992