

Prevalência de Candida e Cryptococcus em hemoculturas oriundas de pacientes do Hospital Universitário de Santa Maria, RS (HUSM) no ano de 2006

Danieli Urach Monteiro*, Thiele Faccim de Brum*, Charlise Bolson Noal***, Roselene Alves Righi****, Edileusa Rosa dos Santos*, Loiva Therezinha Ottonelli de Oliveira****, Mário Luiz de La Rue**

RESUMO: As candidíases constituem um sério problema médico, pela sua elevada taxa de morbidade e mortalidade. Com o aumento de casos de Síndrome de Imunodeficiência Adquirida os casos de criptococose aumentaram acentuadamente. Devido a isto, o diagnóstico das fungemias é indispensável, tendo a hemocultura como o melhor procedimento deste diagnóstico laboratorial. Neste estudo foi avaliada a prevalência de casos de Candida spp. e Cryptococcus spp. em hemocultivos de pacientes no Hospital Universitário de Santa Maria, no ano de 2006, bem como sexo, idade e doença predisponente; 37 de 4336 amostras coletadas para análise de hemocultura no HUSM (0,85%) foram positivas, dentre estas 70,2% para Candida spp. prevalecendo o sexo feminino e 29,8% para Cryptococcus spp. prevalecendo o sexo masculino. Estas fungemias acometeram pacientes na faixa etária de 0 a 84 anos de idade. Concluiu-se que o exame, por meio de hemocultura, é a melhor forma de diagnóstico em fungemias.

Descritores: Candida spp; Cryptococcus spp; Hemocultura; Infecções nosocomiais.

Prevalence of Candida and Cryptococcus in blood cultures derived from patients from University Hospital of Santa Maria, RS (HUSM) in 2006

ABSTRACT: The candidiasis is a serious medical problem, for its high rate of morbidity and mortality. With the increase of cases of Acquired Immunodeficiency Syndrome cases of cryptococcosis have increased sharply. Because of this, the diagnosis of fungemia is indispensable, and the blood culture as the best procedure in this laboratory diagnosis. This study assessed the prevalence of cases of Candida spp. and Cryptococcus spp. in blood cultures of patients at University Hospital of Santa Maria, in 2006, as well as gender, age and predisposing disease, 37 of 4336 samples collected for analysis of blood culture in HUSM (0.85%) were positive, among them 70.2 % for Candida spp. whichever is female and 29.8% for Cryptococcus spp. prevalent among males. These fungemia affected patients aged 0 to 84 years of age. It was concluded that the examination through blood culture is the best form of diagnosis in fungemia.

Descriptors: Candida spp; Cryptococcus spp; Blood culture; Nosocomial infections.

*Acadêmica do Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brasil.

**Professor Adjunto da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Santa Maria, RS, Brasil.

***Farmacêutica, especialista em Análises Clínicas e Toxicológicas.

****Farmacêutica no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), Santa Maria, RS, Brasil.

Introdução

O desenvolvimento das pesquisas no campo da micologia demonstra um alarmante aumento na frequência de infecções fúngicas oportunistas, particularmente aquelas causadas por *Candida* spp. e *Cryptococcus* spp.¹ A elevada incidência de infecções fúngicas ocasionadas por estas duas leveduras tem representado grande desafio aos clínicos de diferentes especialidades devido às dificuldades de diagnóstico e tratamento destas infecções.²

Candida spp. é um fungo presente na microbiota da pele e mucosa do homem desde o nascimento, sendo que a interação levedura – hospedeiro ocorre durante toda a vida. A simples presença de cepas de *Candida* spp. na microbiota humana não induz nenhum transtorno determinante de patologias, todavia alterações nas defesas do hospedeiro que alterem o equilíbrio do binômio parasito/ hospedeiro, favorecem a invasão desta levedura através de vários mecanismos incluindo a translocação de *Candida* spp. até os capilares mesentéricos.^{2,3} Alterações nas mucosas e pele, ocasionadas por estas leveduras, como hidratação, pH e nutrientes podem alterar a microbiota normal e causar infecções causadas por este fungo. Em relação as espécies, *Candida albicans* é a principal espécie implicada nas candidemias sendo responsável por mais de 50% dos casos seguida por *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. krusei* que mostraram alternância de frequência.⁴

É importante observar que além da alta incidência de candidemia nos hospitais terciários, esta complicação infecciosa apresenta índice de mortalidade geral de 60% e mortalidade atribuída de 40% com falhas terapêuticas frequentes e exacerbadas pela possibilidade da emergência de resistência aos antifúngicos poliênicos e azólicos.^{2,5,6}

A criptococose é uma infecção fúngica causada por leveduras do gênero *Cryptococcus* spp.⁷ Baseado em características biológicas, ecológicas, epidemiológicas e genéticas, verificou-se que o gênero *Cryptococcus*, apresenta 37 espécies onde as mais relacionadas a criptococose são: *C. neoformans* (sorotipo A e D) e *C. gatti* (sorotipo B e C). O *C. neoformans*, divide-se em duas variedades: *C. neoformans* variedade *grubii* (sorotipo A) e *C. neoformans* var. *neoformans* (sorotipo D).⁸ Embora *Cryptococcus neoformans* var *grubii* esteja presente em excretas de várias espécies de aves, geralmente esta variedade não causa doenças nas aves, pois a elevada temperatura interna (42°C) destas inibe a expressão da virulência do fungo. A elevada concentração de amônia nas excretas frescas é outro fator que inibe o crescimento do fungo.^{8,9} Já no homem, *C. neoformans* é um patógeno intracelular facultativo com alguns fatores de virulência definidos, que incluem a capacidade de crescer a 37°, a produção de cápsula polissacarídica, melanina e algumas enzimas.⁸ A maioria dos fatores de virulência permite a sobrevivência do fungo tanto no meio ambiente, como no organismo humano. A infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (SIDA) é um fator predisponente em aproximadamente 80 a 90% das infecções criptocócicas; cerca de 6 a 13% destes pacientes são acometidos pelo *C. neoformans* var. *grubii* causando principalmente meningites.⁹

A via de transmissão mais importante é através da inalação de partículas infectadas e mais raramente por inoculação direta do agente na pele. Uma vez instalada a infecção em imunocomprometidos, o agente dissemina-se pelo sangue acometendo outros órgãos como Sistema Nervoso Central, pele, linfonodos, ossos, articulações, olhos, coração, fígado, baço, rins, tireóide e supra-renais. A próstata pode ser considerada como reservatório para a recidiva da doença.^{7,10}

Neste contexto, registra-se que a incidência de infecções por *Candida* spp. e *Cryptococcus* spp. vem crescendo acentuadamente nos últimos anos, sendo de grande importância o conhecimento por parte dos profissionais de saúde das medidas necessárias para o diagnóstico, controle e tratamento de infecções invasivas por esses patógenos. Devido a isto, o diagnóstico das fungemias é indispensável, tendo a hemocultura significativo valor preditivo de infecção e o melhor procedimento deste diagnóstico laboratorial.^{5,11}

Este trabalho objetivou fazer um levantamento do número de casos de hemoculturas positivas, para *Candida* spp. e *Cryptococcus* spp. em pacientes internados no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) no ano de 2006, comparando a prevalência destes casos com sexo, idade e doença predisponente.

Materiais e métodos

Amostragem

Foi realizado um estudo retrospectivo de 4336 registros internos dos pacientes hospitalizados e submetidos a exames de hemocultura no ano de 2006 no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário de Santa Maria (LAC/ HUSM) em Santa Maria / RS. Foram obtidos dos registros, informações sobre idade, sexo, diagnóstico micológico nomeando-se as espécies envolvidas, como doença predisponente.

Procedimento laboratorial

Para o hemocultivo, o sangue foi obtido de acordo com os procedimentos de rotina do LAC atendendo a solicitação médica. Os hemocultivos foram realizados em caldo BHI distribuído em frascos do sistema Bactec (Becton–Dickinson, Califórnia, USA), utilizando um volume de 8 a 10 ml para adultos e 1 a 3 ml para crianças. A incubação e o monitoramento teve período máximo de 7 dias seguindo a técnica descrita pelo fabricante. As hemoculturas foram identificadas como positiva para fungos através do sistema Bactec. Em seguida, foram semeadas alíquotas do material biológico em tubos contendo ágar sabouraud dextrose seguido de incubação a 30°C durante 72h. As colônias eram avaliadas quanto à presença de cápsula no exame a fresco com tinta da china para identificação de *Cryptococcus* spp. A identificação dos gêneros *Candida* spp. requereu o emprego de técnicas micológicas como: produção de tubo germinativo, produção de clamidoconídios, microcultivo em ágar fubá, hidrólise da uréia, auxanograma e pigmentação no ágar níger.

Este projeto de pesquisa obteve aprovação do Conselho de Ética do Hospital Universitário da Santa Maria (DEPE) sob o número de registro 106.

Resultados

Das 4336 amostras de hemoculturas analisadas no ano de 2006, um total de 37 (0,85%) evidenciaram crescimento fúngico. Dentre estas, 26 (70,2%) permitiram o isolamento de

Candida spp. e 11 (29,8%) corresponderam a Cryptococcus spp. Estas fungemias acometeram indivíduos de 0 a 84 anos de idade. As infecções por Candida spp. foram mais prevalentes no sexo feminino enquanto que as fungemias causadas por Cryptococcus spp. foram mais prevalentes no sexo masculino, conforme descritos nas tabelas 1 e 2 a seguir.

Tabela 1— Distribuição dos casos de candidemia diagnosticadas de acordo com o sexo, faixa etária e principais patologias associadas em indivíduos internados no HUSM (2006).

Candida spp.					
Patologias associadas	N° de casos	Idade	N° de pacientes	Sexo	N° de pacientes
Diabetes mellitus	1 caso	Recém nascidos.....	9	Masculino.....	7
Pneumonia	2 casos	De 0 a 1 ano	5	Feminino.....	10
SIDA	1 caso	De 2 a 10 anos	5	Sexo não informado†.....	9
Câncer	3 casos	Maiores de 50 anos.....	7		
Septicemia	2 casos				
Outros*	17 casos				
Total	26 casos				

Tabela 2 — Distribuição dos casos de criptocosemia diagnosticadas de acordo com o sexo, faixa etária e principais patologias associadas em indivíduos internados no HUSM (2006).

Cryptococcus spp.					
Patologias associadas	N° de casos	Idade	N° de pacientes	Sexo	N° de pacientes
SIDA	5 casos	De 20 a 30 anos	3	Masculino	9
HIV+	3 casos	De 31 a 40 anos	6	Feminino	2
Outros*	3 casos	De 41 a 50 anos	2		
Total	11 casos				

*Outros: requisições sem identificação de fatores predisponentes.

†Sexo não informado: dado significativo apenas para controle total de candidemia.

Discussão

Fungos do gênero Candida representam os principais agentes envolvidos nas infecções nosocomiais, manifestando elevadas taxas de mortalidade, sobretudo nos países subdesenvolvidos.^{2,3} Durante o período deste estudo pode-se observar a alta incidência de candidemias, sendo que, 72,2% das hemoculturas positivas foram atribuídas a Candida spp. Segundo Meneghetti, 2004, a incidência de Candida spp. em hemoculturas no Hospital Universitário de Santa Maria, é relevante, sendo que, das amostras analisadas pode-se observar uma positividade para fungos em 4,88% do total de infecções de corrente sanguínea.⁶

Colombo e colaboradores, 2003, conduziram um estudo epidemiológico na cidade de São Paulo, onde 4,3% do total de infecções de corrente sanguínea atribuíam-se a Candida

spp.¹² Este panorama ressalta a importância na identificação desta levedura, pois é um risco eminente na rotina hospitalar.

A disseminação hematogênica por *Candida* spp. pelo organismo humano é rara em pacientes imunocompetentes, entretanto é bastante documentada em pacientes imunocomprometidos.^{4,14} Alterações na imunidade causadas por doenças como SIDA, câncer, pneumonia como se pode observar neste estudo, acarretam complicações sérias no organismo humano, pois junto com o imunocomprometimento, estes encontram-se no ambiente hospitalar local propício a novas translocações especialmente a *Candida* spp. No geral 40 a 60% dos pacientes que desenvolvem a candidemia, não conseguem evoluir para cura, sendo a alta mortalidade decorrente do diagnóstico tardio e da gravidade das comorbidades.⁵

Casos de candidemia entre neonatos internados na Unidade de Tratamento Intensivo de Recém-Nascidos (UTI/RN) é bastante frequente, esta contaminação pode estar relacionada com a manipulação destes pacientes, que após o nascimento não tem completamente formada sua imunidade e ficam susceptíveis a vários patógenos, além de deglutição ou aspiração de secreção vaginal infectada no momento do parto e pelo contato daqueles que cuidarão da criança, podendo haver a contaminação cruzada de uma criança para outra.^{4,10} Em estudo no ano de 2005, no HUSM, a prevalência de hemocultivos ocorreu em UTI/RN.⁶ Desta forma explica-se a maior incidência de neonatos acometidos por candidemia neste estudo, ficando evidente a susceptibilidade dos recém nascidos frente a cepas de *Candida* spp. de um ano para o outro.

A criptococose em indivíduos sadios é raramente encontrada, sendo que, a maior frequência ocorre em indivíduos imunocomprometidos, geralmente quando se apresenta como uma doença grave e potencialmente fatal. O sítio inicial da infecção é geralmente o pulmão, onde a infecção pode permanecer de forma latente ou oligossintomática por um longo período. Em 10% dos casos evolui através da disseminação hematogênica, com predileção especial pelo sistema nervoso central em particular as meninges.¹⁵ A cryptococcemia esteve presente em 29,8% das hemoculturas realizadas no HUSM no ano de 2006, estando estas estritamente relacionadas por fatores que alteram a imunidade, confirmando os dados encontrados na literatura.

Com o surgimento da SIDA na década de 1980, a utilização de drogas imunossupressoras, em maior escala e o aprimoramento das técnicas diagnósticas, justificam o aumento da frequência de infecções por *Cryptococcus* spp.¹⁶ Nos prontuários analisados neste estudo, pode-se confirmar a prevalência de *Cryptococcus* spp. em pacientes acometidos por SIDA, geralmente causado pelo imunocomprometimento e susceptibilidade na aquisição do patógeno. A faixa etária que acometeu os pacientes deste estudo está dentro do esperado, segundo Ramos et al, 2008 a infecção é mais evidente dos 30 aos 60 anos, sendo rara na infância.¹⁸

A criptococose tem se destacado entre outras micoses, por acometer a próstata, sendo esta, um potencial reservatório para a levedura, em virtude de sua persistência nessa glândula observa-se recorrências frequentes dificultando a erradicação da doença, o que justifica a prevalência deste fungo no sexo masculino.^{8,17} Novos estudos de casos são necessários, pois é desta forma que poderemos acompanhar e analisar os casos positivos, procurando a melhor forma de tratá-los, diminuindo cada vez mais a incidências destes patógenos no ambiente hospitalar.

Conclusão

A frequência do diagnóstico de hemoculturas positivas para *Candida* spp. e *Cryptococcus* spp. no HUSM fica evidenciada neste estudo. Isto requer maior atenção dos profissionais e atualização quanto às técnicas micológicas para o rápido e seguro diagnóstico. Os esforços deverão convergir para diminuir a incidência de infecções; acelerar o diagnóstico; ministrar o tratamento correto para garantir reais benefícios aos pacientes. Neste sentido, o uso de equipamentos automatizados como o sistema Bactec é de fundamental importância para a rápida detecção das fungemias abordadas neste estudo.

Referências bibliográficas

1. Boff E. Relação entre a suscetibilidade de *Candida* spp a anfotericina B, com óbitos ou sobrevivência dos pacientes em episódios de candidemia. Santa Maria, RS. 2007. 76f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) — Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2007.
2. Colombo AL, Guimarães, T. Epidemiologia das infecções hematogênicas por *Candida* spp. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003; 36(5): 599-607.
3. Ribeiro EL, Guimarães, R.I.; Inácio, M.C.C.; Ferreira, W.M.; Cardoso, C.G.; Dias, S.M.S.; et al. Aspectos das Leveduras de *Candida* vinculadas as Infecções Nosocomiais. *New Lab* 2004; 64: 106-226.
4. Sidrim JJC. *Micologia Médica à luz de autores contemporâneos*. 1ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan S.A. p. 252-273, 2004.
5. Wenzel RP. Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality. *CI Inf Dis*. 1995; 20: 1531-1534.
6. Meneghetti BH, Salla A, Dal Forno NL, Oliveira LT, Righi R, Alves SH. Epidemiologia das infecções bacterianas e fúngicas diagnosticada através de hemocultivos, no Hospital Universitário de Santa Maria - HUSM, RS. Santa Maria. *Rev Bras An Clin* 2004; 36(3): 173-175.
7. Bivanco FC, Machado CAS, Martins EL. Criptococose cutânea. *Arq Med ABC* 2006; 31(2): 102-109.
8. Franzot SP, Salkin IF, Casadevall A. *Cryptococcus neoformans* var *grubii*: separate varietal status for *Cryptococcus neoformans* serotype a Isolates. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 838-840.
9. Amaro MCO. Caracterização de Isolados Clínicos de *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus Gattii* Quanto à Suscetibilidade a Fluconazol. Santa Maria, RS. 2006. 80f. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) — Universidade Federal de Santa Maria, 2006.
10. Kumar P, Saran RK, Gondal R, Malhotra V. Smear Morphology of *Cryptococcus* presenting as a subcutaneous swelling in healthy adults: a report of three cases. *Cryptopath* 2005; 16: 143-146.
11. Lacaz CS. *Microbiologia Médica*. 8 ed. São Paulo. Livros Médicos Ltda. 172-179, 1991.
12. 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.
13. Dal Forno NLF, Campos AS, Rosa LC, Godoy LP, Noal AL, Horner R. Influência do volume de sangue no exame de hemocultura utilizando sistema automatizado em Hospital de Ensino de Santa Maria. *Rev Bras Anal Clin* 2005, 37(1): 7-9.
14. Righi RA. Perfil da suscetibilidade de espécies de *Candida*, isoladas de hemocultivos, a agentes antifúngicos. Santa Maria, RS. 2004. 111f. Dissertação (Mestrado em Ciências e Tecnologia Farmacêutica) — Universidade Federal de Santa Maria, 2007.
15. Souza MB, Melo CSN, Silva CS, Santos RM, Malayoshi S. Criptococose palpebral: relato de caso. *Arq*

Bras oftalmol 2006; 69(2).

16. Darzé C, Lucena R, Gomes I, Melo A. Características clínicas laboratoriais de 104 casos de meningoencefalite criptocócica. Rev Soc Bras Med Trop 2000; 33(1): 21-26.

17. Lima MA, Santos JAM, Lazo L, Vergara MLS, Santos LAM, Santos VM. Infecção por Cryptococcus limitada à prostate em pacientes aidéticos com micobacteriose disseminada. Relato de necropsia. Rev Soc Bras Med Trop 1997; 30(6): 501-505.

18. Ramos LM, Rodriguez DF, Café MEM, Pinto JM, Sousa MLL. A Criptococose Cutânea Primária: Relato de um Caso em Imunossuprimido. An Bras Dermatol 1998; 73(5): 425-428.

Danieli Urach Monteiro

Endereço para correspondência: Silva Jardim, 1854, apt. 71 – Santa Maria, RS, Brasil.

E-mail: daniurach@yahoo.com.br

Recebido em 14 de julho de 2011.

Aprovado em 26 de outubro de 2011.

Saúde (Santa Maria), Ahead of Print, v.37,
n.2, p. 81-88, 2011.

Prevalência de candida e criptococcos em
hemoculturas oriundas de pacientes do Hospital
Universitário de Santa Maria, RS (HUSM) no ano de
2006.