

**MARIANE DA SILVA**

Este exemplar corresponde à versão final da Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas, área de Ciências Biomédicas da aluna **Mariane da Silva**.

Campinas, 28 de janeiro de 2002.

  
Profa. Dra. Angélica Zaninelli Schreiber  
Orientadora

***ESTUDO DE PREVALÊNCIA E AVALIAÇÃO DA  
SUSCETIBILIDADE A ANTIFÚNGICOS DE ESPÉCIES DE  
CANDIDA ISOLADAS A PARTIR DE ESPÉCIMES CLÍNICOS  
DE PACIENTES PORTADORES DE MALIGNIDADES  
HEMATOLÓGICAS***

**CAMPINAS**

**2002**

*i*

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL

**MARIANE DA SILVA**

***ESTUDO DE PREVALÊNCIA E AVALIAÇÃO DA  
SUSCETIBILIDADE A ANTIFÚNGICOS DE ESPÉCIES DE  
CANDIDA ISOLADAS A PARTIR DE ESPÉCIMES CLÍNICOS  
DE PACIENTES PORTADORES DE MALIGNIDADES  
HEMATOLÓGICAS***

*Dissertação de Mestrado apresentada à  
Pós Graduação da Faculdade de Ciências  
Médicas da Universidade Estadual de  
Campinas, para obtenção do título de  
Mestre em Ciências Médicas, área de  
Ciências Biomédicas.*

***Orientadora: Profa Dra Angélica Zaninelli Schreiber***

**CAMPINAS**

**2001**

**UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL  
SEÇÃO CIRCULANTE**

UNIDADE 38  
Nº CHAMADA T/UNICAMP  
Si 38e  
V EX  
TOMBO BCI 49683  
PROC 16-837/02  
C DY  
PREÇO R\$ 11,00  
DATA 15/06/02  
Nº CPD           

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP**

CM00169129-3

BIB ID 243557

Si38e      Silva, Mariane da  
Estudo de prevalência e avaliação da suscetibilidade a antifúngicos de espécies de **Candida** isoladas a partir de espécimes clínicos de pacientes portadores de malignidades hematológicas / Mariane da Silva.Campinas, SP : [s.n.], 2002.

Orientador : Angélica Zaninelli Schreiber  
Dissertação ( Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.  
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Leveduras (fungos). 2. Transplante de Medula Óssea. I. Angélica Zaninelli Schreider. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

---

## **Banca examinadora da Dissertação de Mestrado**

---

---

**Orientadora: Profa. Dra. Angélica Zaninelli Schreiber**

---

---

### **Membros:**

---

- 1. Profa. Dra. Maria Magali S. R. Soares**
  - 2. Prof. Dr. Plínio Trabasso**
  - 3. Profa. Dra. Angélica Zaninelli Schreiber**
- 

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

---

**Data: 28/01/2002**

---

4499 2002 6677

## ***DEDICATÓRIA***

*Aos meus pais, Maria Helena e Mário, e irmãos, Bethânia, Ravi e Juliana, pelo carinho e compreensão.*

*Aos meus avós, Adelina e Dário Morelli, exemplo de amor, carinho, respeito e dedicação.*

*Ao meu noivo Adilson, pelo grande incentivo e presença constante.*

- Aos pacientes que fizeram parte deste estudo, meu mais profundo agradecimento. A todos o meu respeito.
- À professora Dra. Angélica Zaninelli Schreiber pela orientação segura e valiosa, e pela credibilidade e oportunidade.
- Aos funcionários do Laboratório de Microbiologia do Departamento de Patologia Clínica do HC-UNICAMP. Em especial à Luzia Lyra e Edson Luz.
- Aos meus colegas de Pós-graduação, em especial, Ana Beatriz A. Teixeira.
- Aos docentes do Departamento de Patologia Clínica -UNICAMP.
- A Profa. Dra. Maria Luiza Moretti Branchini, chefe do Laboratório de Biologia Molecular do HC-UNICAMP.
- Aos colegas e funcionários do Laboratório de Biologia Molecular do HC-UNICAMP
- Ao Dr Plínio Trabasso e a toda equipe do CCIH- HC-UNICAMP.
- A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

*“Não basta que tenhamos sido bons,  
quando deixarmos o mundo. É preciso que  
deixemos também, um mundo bom.”*

***Bertold Brecht***

|                                                                                          | <b>PÁG</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>RESUMO</b> .....                                                                      | xxix       |
| <b>1. INTRODUÇÃO</b> .....                                                               | 33         |
| 1.1. Considerações gerais sobre os fungos.....                                           | 35         |
| 1.2. Aspectos clínicos e epidemiológicos.....                                            | 36         |
| 1.3. Diagnóstico das infecções.....                                                      | 39         |
| 1.4. Tratamento, profilaxia e controle da candidíase em pacientes<br>transplantados..... | 39         |
| 1.5. Suscetibilidade das espécies de <i>Candida</i> frente aos antifúngicos.....         | 43         |
| 1.5.1. Teste de suscetibilidade.....                                                     | 44         |
| 1.5.1.1. Variáveis pré-analíticas.....                                                   | 44         |
| 1.5.2 Correlação “in vivo” e “in vitro”.....                                             | 48         |
| 1.6. Perspectivas.....                                                                   | 49         |
| <b>2. OBJETIVOS</b> .....                                                                | 51         |
| <b>3. MATERIAL E MÉTODOS</b> .....                                                       | 55         |
| 3.1. Espécimes clínicos.....                                                             | 57         |
| 3.2. Microrganismos.....                                                                 | 57         |
| 3.3. Manutenção das cepas .....                                                          | 57         |
| 3.4. Reativação da cepas.....                                                            | 58         |
| 3.5. Identificação dos microrganismos em estudo.....                                     | 58         |
| 3.6. Teste de suscetibilidade aos antifúngicos “in vitro” .....                          | 58         |

|                                                                                                                                                                                                                            |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 3.6.1. Microrganismos.....                                                                                                                                                                                                 | 58         |
| 3.6.2. Preparação do inóculo.....                                                                                                                                                                                          | 59         |
| 3.6.3. Meio de cultura.....                                                                                                                                                                                                | 59         |
| 3.6.4. Técnica de microdiluição em caldo.....                                                                                                                                                                              | 59         |
| 3.6.4.1. Antifúngicos avaliados.....                                                                                                                                                                                       | 60         |
| 3.6.4.2. Preparação da solução estoque de antifúngicos.....                                                                                                                                                                | 60         |
| 3.6.4.3. Preparação da placa de diluição.....                                                                                                                                                                              | 60         |
| 3.6.4.4. Cepas padrão.....                                                                                                                                                                                                 | 60         |
| 3.6.4.5. Execução e leitura dos testes de CIM.....                                                                                                                                                                         | 60         |
| 3.6.4.6. Execução e leitura dos testes de CFM.....                                                                                                                                                                         | 61         |
| 3.6.4.7. Interpretação dos resultados.....                                                                                                                                                                                 | 61         |
| 3.7. Análise dos dados obtidos.....                                                                                                                                                                                        | 62         |
| <b>4. RESULTADOS.....</b>                                                                                                                                                                                                  | <b>63</b>  |
| <b>5. DISCUSSÃO.....</b>                                                                                                                                                                                                   | <b>99</b>  |
| <b>6. CONCLUSÕES.....</b>                                                                                                                                                                                                  | <b>109</b> |
| <b>7. SUMMARY.....</b>                                                                                                                                                                                                     | <b>113</b> |
| <b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>                                                                                                                                                                                  | <b>117</b> |
| <b>9. ANEXOS.....</b>                                                                                                                                                                                                      | <b>129</b> |
| <b>Anexo 1:</b> Esquema detalhado da preparação da placa de diluição.....                                                                                                                                                  | 131        |
| <b>Anexo 2:</b> Prevalência das diferentes espécies de <i>Candida</i> isolada como colonizantes e/ou patógenos a partir de espécimes clínicos de pacientes hematológicos e submetidos a TMO no período de 1996 a 2000..... | 133        |

|                                                                                                                                                                                                            |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Anexo 3a:</b> Dados de coleta e isolamento de leveduras do gênero <i>Candida</i> a partir de espécimes clínicos coletados de pacientes das Unidades de Hematologia e TMO HC-UNICAMP no ano de 1996..... | 135 |
| <b>Anexo 3b:</b> Dados de coleta e isolamento de leveduras do gênero <i>Candida</i> a partir de espécimes clínicos coletados de pacientes das Unidades de Hematologia e TMO HC-UNICAMP no ano de 1997..... | 139 |
| <b>Anexo 3c:</b> Dados de coleta e isolamento de leveduras do gênero <i>Candida</i> a partir de espécimes clínicos coletados de pacientes das Unidades de Hematologia e TMO HC-UNICAMP no ano de 1998..... | 143 |
| <b>Anexo 3d:</b> Dados de coleta e isolamento de leveduras do gênero <i>Candida</i> a partir de espécimes clínicos coletados de pacientes das Unidades de Hematologia e TMO HC-UNICAMP no ano de 1999..... | 153 |
| <b>Anexo 3e:</b> Dados de coleta e isolamento de leveduras do gênero <i>Candida</i> a partir de espécimes clínicos coletados de pacientes das Unidades de Hematologia TMO HC-UNICAMP no ano de 2000.....   | 157 |
| <b>Anexo 4a:</b> Dados de pacientes submetidos a TMO no ano de 1996.....                                                                                                                                   | 163 |
| <b>Anexo 4b:</b> Dados de pacientes submetidos a TMO no ano de 1997.....                                                                                                                                   | 167 |
| <b>Anexo 4c:</b> Dados de pacientes submetidos a TMO no ano de 1998.....                                                                                                                                   | 171 |
| <b>Anexo 4d:</b> Dados de pacientes submetidos a TMO no ano de 1999.....                                                                                                                                   | 175 |
| <b>Anexo 4e:</b> Dados de pacientes submetidos a TMO no ano de 2000.....                                                                                                                                   | 179 |
| <b>Anexo 5:</b> Resultados dos testes de suscetibilidade para as diferentes espécies                                                                                                                       | 183 |
| <b>Anexo 6:</b> Resultados dos testes de suscetibilidade realizados para as cepas dos 21 pacientes da Unidade de TMO.....                                                                                  | 189 |

## *LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS*

---

|       |                                                          |
|-------|----------------------------------------------------------|
| AAS   | Anemia Aplástica Severa                                  |
| ANF B | Anfotericina B                                           |
| ASD   | Ágar Saboraud Dextrose                                   |
| ATCC  | American Type Culture Collection                         |
| BHI   | (Brain Heart Infusion) Infusão de Cérebro e Coração      |
| CAT   | Cateter                                                  |
| CCIH  | Comissão de Controle de Infecção Hospitalar              |
| CETO  | Cetoconazol                                              |
| CFM   | Concentração Fungicida Mínima                            |
| CIM   | Concentração Inibitória Mínima                           |
| DECH  | Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro                    |
| DMSO  | Dimetilsulfóxido                                         |
| ESC   | Escarro                                                  |
| FLUCO | Fluconazol                                               |
| ITRA  | Itraconazol                                              |
| LH    | Linfoma de Hodgkin                                       |
| LLA   | Leucemia Linfóide Aguda                                  |
| LMA   | Leucemia Mielóide Aguda                                  |
| LMC   | Leucemia Mielóide Crônica                                |
| LNH   | Linfoma não Hodgkin                                      |
| MM    | Mieloma Múltiplo                                         |
| NCCLS | National Committee for Clinical and Laboratory Standards |

|       |                              |
|-------|------------------------------|
| SANAL | Swab anal                    |
| SANG  | Sangue                       |
| SDD   | Sensível Dose Dependente     |
| SECMU | Secreção de Mucosa           |
| SECNA | Secreção Nasal               |
| SECTR | Secreção Traqueal            |
| SMD   | Síndrome Mielodisplásica     |
| SNF   | Swab de Nasofaringe          |
| SOF   | Swab de Orofaringe           |
| SLP   | Swab de Lesão de Pele        |
| SURET | Swab Uretral                 |
| SVG   | Swab Vaginal                 |
| TECNA | Tecido Nasal                 |
| TMO   | Transplante de Medula Óssea  |
| UFC   | Unidade Formadora de Colônia |
| URI   | Urina                        |
| VO    | Via Oral                     |

|                                                                                                                                                                                                                        | PÁG |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Tabela 1:</b> Distribuição das espécies de <i>Candida</i> isoladas a partir de diferentes materiais clínicos coletados de 169 pacientes da Unidade de Hematologia e TMO, no período de 1996 a dezembro de 2000..... | 67  |
| <b>Tabela 2:</b> Concentração inibitória mínima, frente a anfotericina B, das espécies de <i>Candida</i> avaliadas, em µg/ml.....                                                                                      | 73  |
| <b>Tabela 3:</b> Concentração inibitória mínima, frente a fluconazol, das espécies de <i>Candida</i> avaliadas, em µg/ml.....                                                                                          | 73  |
| <b>Tabela 4:</b> Concentração inibitória mínima, frente a cetoconazol, das espécies de <i>Candida</i> avaliadas, em µg/ml.....                                                                                         | 75  |
| <b>Tabela 5:</b> Concentração inibitória mínima, frente a itraconazol, das espécies de <i>Candida</i> avaliadas, em µg/ml.....                                                                                         | 75  |
| <b>Tabela 6:</b> Dados de CIM e CFM para as espécies de <i>Candida</i> estudadas frente a anfotericina B.....                                                                                                          | 81  |
| <b>Tabela 7:</b> Dados de CIM e CFM para as espécies de <i>Candida</i> estudadas frente a fluconazol.....                                                                                                              | 81  |
| <b>Tabela 8:</b> Dados de CIM e CFM para as espécies de <i>Candida</i> estudadas frente a cetoconazol.....                                                                                                             | 83  |
| <b>Tabela 9:</b> Dados de CIM e CFM para as espécies de <i>Candida</i> estudadas frente a itraconazol.....                                                                                                             | 83  |
| <b>Tabela 10:</b> Interpretação dos testes de suscetibilidade das cepas de <i>Candida</i> frente a Fluconazol.....                                                                                                     | 85  |
| <b>Tabela 11:</b> Interpretação dos testes de suscetibilidade das cepas de <i>Candida</i> frente a itraconazol.....                                                                                                    | 85  |
| <b>Tabela 12:</b> Interpretação dos testes de suscetibilidade das cepas de <i>Candida</i> frente a anfotericina B.....                                                                                                 | 87  |

|                   |                                                                                                                                                                                                     |    |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 13:</b> | Avaliação estatística das CIM obtidas com anfotericina B para cada uma das espécies avaliadas frente as demais.....                                                                                 | 89 |
| <b>Tabela 14:</b> | Avaliação estatística das CIM obtidas com fluconazol para cada uma das espécies avaliadas frente as demais.....                                                                                     | 89 |
| <b>Tabela 15:</b> | Avaliação estatística das CIM obtidas com cetoconazol para cada uma das espécies avaliadas frente as demais.....                                                                                    | 91 |
| <b>Tabela 16:</b> | Avaliação estatística das CIM obtidas com itraconazol para cada uma das espécies avaliadas frente as demais.....                                                                                    | 91 |
| <b>Tabela 17:</b> | Dados clínicos dos pacientes cujas cepas foram submetidas ao teste de suscetibilidade. Avaliação de uma possível correlação entre microrganismos colonizantes e os agentes causais de infecção..... | 93 |
| <b>Tabela 18:</b> | Pacientes que desenvolveram processo infeccioso por espécies de <i>Candida</i> .....                                                                                                                | 97 |

|                                                                                                                                                                            | PÁG |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Figura 1:</b> Porcentagem de isolamento de <i>Candida</i> , de acordo com os espécimes clínicos a partir dos quais foram isoladas.....                                  | 65  |
| <b>Figura 2:</b> Número de pacientes colonizados por espécies de <i>Candida</i> , nas diferentes regiões corpóreas, nos períodos pré e pós TMO, no ano de 1996 a 2000..... | 71  |
| <b>Figura 3:</b> Suscetibilidade das diferentes espécies de <i>Candida</i> frente a anfotericina B.....                                                                    | 77  |
| <b>Figura 4:</b> Suscetibilidade das diferentes espécies de <i>Candida</i> frente a fluconazol.....                                                                        | 77  |
| <b>Figura 5:</b> Suscetibilidade das diferentes espécies de <i>Candida</i> frente a Cetoconazol.....                                                                       | 79  |
| <b>Figura 6:</b> Suscetibilidade das diferentes espécies de <i>Candida</i> frente a Itraconazol.....                                                                       | 79  |



## ***RESUMO***

Infecções oportunistas causadas por espécies de *Candida* tem aumentado substancialmente nos últimos 15 anos, tornando-se um problema cada vez maior em pacientes com câncer, especialmente entre receptores de transplante de medula óssea. Esse aumento tem sido largamente atribuído a neutropenia prolongada, ruptura da barreira mucosa por intensiva quimioterapia, uso de cateteres e antibiótico de amplo espectro, terapia com ciclosporina, DECH, hiperalimentação e estendidos períodos de hospitalização.

*C. albicans* é isolada em cerca de 70 a 80% dos pacientes infectados, enquanto que, o isolamento e outras espécies de *Candida* era pouco frequente. Entretanto, dados mais recentes, relatam um aumento no isolamento de espécies não *albicans*, especialmente *C. glabrata*, *C. tropicalis* (5 a 8%), *C. parapsilosis* e *C. krusei*.

Neste estudo foi possível observar algumas variações na incidência de *C. albicans*, com acentuado decréscimo nos anos de 1999 e 2000, que coincide com um aumento no isolamento de *C. glabrata*, assim como de *C. krusei*, no último ano.

A colonização do trato gastrointestinal e outras regiões corpóreas de modo geral precedem as infecções sistêmicas. Sendo a colonização em múltiplos locais, em contraste à colonização em um único local, altamente preditiva para candidíase invasiva em pacientes neutropênicos.

Avaliando a colonização por espécies de *Candida* em pacientes hematológicos, submetidos ou não a transplante de medula óssea, no período de 1996 a 2000, foi possível observar um predomínio de *C. albicans* em SOF, SANAL, ESC e SNF. *C. glabrata* e *C. krusei* foram mais frequentemente isoladas de SANAL e SOF. Cepas de *C. parapsilosis* predominaram em SOF, SNF, SANAL e CAT, enquanto que *C. tropicalis* em SOF, SANAL e SNF.

Teste de suscetibilidade a antifúngicos foram realizados pelo método de microdiluição em caldo, de acordo com NCCLS M27-A (1997). De modo geral frente a fluconazol, 94% das cepas de *C. krusei* e 46,8% das de *C. glabrata* podem ser consideradas resistentes. Cem por cento das cepas de *C. lusitaniae* e 66,7% das de *C. tropicalis* são SDD. Frente a itraconazol, 72,3% das cepas de *C. glabrata* e 29,4% das de *C. krusei* podem ser consideradas resistentes. Cinquenta por cento das cepas de *C. lusitaniae* e 47% de *C. krusei* são SDD. Com relação a anfotericina B, 29,4% das cepas de *C. krusei* podem ser consideradas resistentes.



## *1. INTRODUÇÃO*

## 1.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE OS FUNGOS

Do final do século XVIII até meados do século XX, os fungos eram incluídos no Reino *Plantae* ou *Vegetalia*, provavelmente porque alguns deles eram estruturalmente parecidos com os vegetais superiores. Em 1969, Whittaker e colaboradores, evidenciando o fato de que os fungos não atendiam características básicas para permanecerem no reino vegetal, uma vez que não possuíam pigmento fotossintético, apresentavam parede de quitina e não de celulose e, finalmente armazenavam glicogênio e não amido, sugeriram a criação de um reino à parte, o reino *Fungi* (SIDRIN & MOREIRA, 1999).

Os fungos são seres eucarióticos, isto é, possuem membrana nuclear que envolve os cromossomos e o nucléolo. A célula fúngica apresenta algumas organelas como: retículo endoplasmático, aparelho de Golgi, vesículas mitocondriais e vacúolos (SIDRIN & MOREIRA, 1999).

Possuem ainda, duas estruturas morfológicas distintas: filamentosa e leveduriforme. A unidade microscópica fundamental dos fungos filamentosos é uma estrutura filiforme denominada hifa. Um conjunto de hifas forma o micélio. A porção do micélio que penetra no substrato, ou meio de cultura, é o micélio vegetativo; a porção do micélio que se projeta acima do substrato forma o micélio aéreo ou reprodutivo (KONEMAM e cols, 1993).

As leveduras são unicelulares e se distinguem dos fungos filamentosos por apresentarem uma forma de reprodução celular diferenciada, isto é, se reproduzem por brotamento. Suas células são geralmente ovais ou arredondadas, podendo algumas vezes apresentar formas alongadas e irregulares. A cultura é úmida, cremosa e de textura membranosa, podendo as colônias serem hialinas, coloridas ou pretas (pela pigmentação produzida na presença de melanina). Algumas podem produzir cápsulas (SIDRIN & MOREIRA, 1999, LARONE, 1995, MURRAY, 1999).

Uma característica importante das leveduras é a formação de pseudo-hifas, onde os blastoconídios são formados de maneira linear sem separações. Essas estruturas são formadas por motivos ainda não bem explicados, mas que alguns autores relacionam com a virulência da espécie (LARONE, 1995, MURRAY, 1999, SIDRIN & MOREIRA, 1999).

Embora haja muitos gêneros e centenas de espécies de leveduras, somente 10% produzem doenças nos seres humanos e animais. Geralmente são identificadas pela observação microscópica e macroscópica das suas estruturas. Os testes bioquímicos são utilizados para auxiliar na identificação a nível de espécie (LARONE , 1995, MURRAY, 1999, LUNEL e cols, 1999).

As leveduras do gênero *Candida* são ubíquas e usualmente confinadas a reservatórios humanos e animais, podendo ser recuperadas do solo, alimentos e ambiente hospitalar. São habitantes normais do trato genital feminino e gastrointestinal, podendo causar doenças em pacientes imunodeprimidos, sendo portanto considerados patógenos oportunistas (MURRAY, 1999).

## 1.2. ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

Infecções oportunistas causadas por espécies de *Candida* têm aumentado substancialmente nos últimos 15 anos, tornando-se um problema cada vez maior em pacientes com câncer, especialmente entre os receptores de transplante de medula óssea (WRIGHT & WENZEL, 1997, HOVI e cols, 2000).

Até 1960, os relatos de infecções fúngicas limitavam-se a casos esporádicos. Uma revisão da literatura realizada em 1964, revelou apenas 48 relatos de candidíase disseminada. No Brasil, NUCCI e cols, (1998), observaram um aumento de 3 para 19% na frequência de infecções fúngicas em pacientes com câncer. Esse aumento tem sido largamente atribuído a neutropenia prolongada, ruptura da barreira mucosa por intensiva quimioterapia, uso de cateteres e antibióticos de amplo espectro, terapia com ciclosporina, doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), hiperalimentação e longos períodos de hospitalização (MOMIM e cols, 1995, HOVI e cols, 2000).

A neutropenia é o principal fator de risco para desenvolvimento de infecções graves em pacientes com câncer, pois os neutrófilos representam a linha de defesa primária contra uma série grande de patógenos (HOPPE e cols, 1995, Lacaz & Machado 2000). Altas doses de quimioterapia, bem como, o regime preparatório antes do transplante, resultam na granulocitopenia, até o transplante, e a imunossupressão celular e humoral, que se recupera com o tempo. Terapia imunossupressora é usada após o TMO nos receptores de enxerto alogênico para prevenir a DECH (MOMIM e cols, 1995).

SABLE & DONOWITS (1994) separam diferentes períodos de risco para infecções durante transplante. Durante o período pré-transplante, do dia -10 até 0, o risco de infecções fúngicas é baixo. O período pós-transplante imediato ou pré enxertia, que vai do dia 10 ao 15 para autólogos, e 20 ao 30 para alogênicos, está associado com aumento no risco de infecções fúngicas invasivas. Durante o período pós-transplante precoce ou recente, que vai até o dia +100, podem ocorrer infecções por fungos filamentosos e espécies de *Candida*. Durante o período pós-transplante tardio, ou seja, após o dia +100, infecções fúngicas sistêmicas não são comuns e, candidíase de orofaringe é a infecção fúngica mais frequente. A incidência dessas infecções tem sido relatada em 21% dos receptores cuja neutropenia se estende por 3 semanas ou mais, comparadas com 57% quando a neutropenia permanece por 6 semanas ou mais (LORTHOLARY & DUPONT 1997).

Oitenta por cento das infecções em pacientes neutropênicos são causadas por microrganismos que colonizam o local, a partir do qual as infecções se desenvolvem. Aproximadamente 50% dessas infecções são causadas por germes que colonizam o paciente antes de sua internação no hospital. As principais portas de entrada para infecções nesses pacientes são pele, trato respiratório superior e trato gastrointestinal (LACAZ & MACHADO, 2000).

O dano à mucosa da orofaringe pelo uso de drogas citostáticas agressivas, facilita a colonização e subsequente infecção por espécies de *Candida*, assim como, o uso de antibióticos de amplo espectro altera, tanto a composição quanto o balanço ecológico da microbiota do trato digestivo, geralmente colonizado por um grande número de bactérias e leveduras. Isto leva a uma colonização por microrganismos exógenos, e um crescimento ilimitado de microrganismos endógenos, potencialmente patogênicos (GUIOT 1992, FERRA e cols 1994).

A colonização em múltiplos locais, em contraste à colonização em um único local, é altamente preditiva para candidíase invasiva em pacientes neutropênicos (LORTHOLARY & DUPONT 1997). Em um estudo realizado por REAGAN e cols (1990), entre pacientes com malignidade hematológicas e TMO, foi demonstrado que a colonização e subsequente infecção por espécies de *Candida* foi idêntica em 94% dos pacientes. A inserção de cateter venoso central predispõe pacientes neutropênicos a fungemia, especialmente aqueles que estão recebendo nutrição parenteral (SCHMID e cols, 1995).

No Brasil, foi realizado um estudo envolvendo 3000 pacientes internados em seis hospitais de três cidades diferentes, onde 63% dos episódios de candidemia foram causados por espécies de *Candida* não *albicans*, dentre estes 25% por *C. parapsilosis* e 24% por *C. tropicalis* (COLOMBO e cols, 1999).

A fungemia causada por *C. parapsilosis* é mais comum em pacientes que estão recebendo nutrição parenteral e fazendo uso de cateter venoso central, provavelmente pela sua capacidade de aderir a dispositivos inanimados e de proliferar em altas doses de glicose (BRANCHINI e cols, 1994, WRIGHT & WENZEL, 1997, LUNEL e cols, 1999).

Nos Estados Unidos, a *C. tropicalis* tem sido predominantemente isolada de crianças com leucemia e pacientes submetidos a TMO (LUNEL e cols, 1999).

O aumento observado na colonização e infecção disseminada por *C. krusei*, em pacientes neutropênicos e submetidos a TMO, nos Estados Unidos, pode ser atribuído, em parte, ao uso de fluconazol profilático (WINGARD e cols, 1991, WRIGHT & WENZEL, 1997).

*C. glabrata* tem sido considerada um importante patógeno oportunista, tornando-se a terceira espécie de *Candida* mais comumente envolvida em candidíases nosocomiais. O índice de mortalidade é tão alto quanto o atribuído a *C. albicans*, e merece atenção especial, não só pelo recente aumento na sua frequência mas também pela sua reduzida suscetibilidade aos antifúngicos, principalmente aos azóis. Mesmo que inicialmente sensível ao antifúngico em uso, pode rapidamente tornar-se resistente durante a terapia. (VAZQUEZ e cols, 1998, FIDEL e col, 1999, FAVEL e cols, 2000).

### 1.3. DIAGNÓSTICO DAS INFECÇÕES

O diagnóstico de infecção em neutropênicos é dificultado pela ausência de resposta inflamatória pelos neutrófilos. Assim, na maioria das situações clínicas, as infecções são representadas quase que exclusivamente por febre, embora em algumas delas possa ocorrer um quadro clínico característico, tal como aparecimento de nódulos cutâneos em pacientes com candidíase disseminada crônica (DENNING e cols, 1997; YUEN e cols, 1997; RICHARDSON & KOKKI, 1998).

Os critérios diagnósticos de infecção hospitalar criados em 1988, pelo Centro para Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos da América, vêm sendo utilizados desde então no acompanhamento das complicações infecciosas dos pacientes hospitalizados (GARNER e cols, 1988). As infecções nesse grupo de pacientes habitualmente são oportunistas e ocorrem por reativação de doença quiescente ou disseminação de bactérias ou fungos colonizantes (WALTER & BOWDEN, 1995, WALSH & PIZZO, 1998, DYKEWICZ & KAPLAN, 2000).

Culturas de vigilância para fungos têm sido aceitas como de algum valor para guiar o tratamento de pacientes neutropênicos; segundo DENNING e cols. (1997), a ausência de espécies de *Candida* em superfícies mucosas tem bom valor preditivo negativo para infecção fúngica, enquanto que a presença de *Candida* spp em dois ou mais locais está relacionada a infecção fúngica invasiva em até 60% dos casos.

### 1.4. TRATAMENTO, PROFILAXIA E CONTROLE DA CANDIDÍASE EM PACIENTES TRANSPLANTADOS

O tratamento das infecções fúngicas é limitado devido as escassas opções terapêuticas, falha na resposta clínica, resistência à terapia e toxicidade (ELEWSKI & OHIO, 1993, EPSTEIN e cols, 1996). Agentes antifúngicos convencionais são geralmente fungistáticos, apresentando problemas principalmente em pacientes com sistema imune prejudicado. Esses agentes apenas impedem o crescimento fúngico proporcionando um rápido relapso ou uma incompleta erradicação do microrganismo. Somente a inibição do crescimento fúngico pode não ser suficiente para prevenir a disseminação do microrganismo nesses pacientes (ELEWSKI & OHIO, 1993).

Os antifúngicos mais usados atualmente são: anfotericina B (poliênico), fluconazol e itraconazol (triazóis) e 5- flucitosina (pirimidina) (ROCCO e cols, 2000). A anfotericina B, poliênico de ação fungicida, se liga fisicamente com o ergosterol da membrana celular. Este mecanismo rompe a célula fúngica, causando extravasamento dos seus componentes e eventualmente morte celular (ELEWSKI & OHIO , 1993). Sua fórmula convencional é pouco tolerada, com alto risco de comprometimento renal, principalmente se administrada concomitantemente a tratamento com outras drogas nefrotóxicas, tais como quimioterápicos, aminoglicosídeos, vancomicina e ciclosporina (CESARO e cols, 1993, SUGAR, 1990). No entanto, a anfotericina B ainda permanece a droga de escolha para suspeita e confirmação de infecção fúngica sistêmica (TOLLEMAR e cols, 1999, ROCCO e cols, 2000).

Cetoconazol, fluconazol e itraconazol, inibem a síntese do ergosterol, interagindo com citocromo P-450, enzima responsável pela conversão do lanosterol em ergosterol (ELEWSKI & OHIO, 1993, CHRISTINE & TERREL, 1999). Devido à enzima citocromo P-450 de mamíferos estar envolvida com síntese de importantes esteróides como testosterona, cortisol e aldosterona, drogas com uma afinidade por esta enzima podem estar associadas com toxicidade. Esta toxicidade é observada em alguns pacientes que ao receberem altas doses de cetoconazol, apresentam hipoadrenalismo, decréscimo da libido, impotência e ginecomastia (ELEWSKI & OHIO, 1993). Dentre os azóis, o efeito menos tóxico do fluconazol, o torna o mais usado no tratamento e profilaxia de candidíases ( TOLLEMAR e cols, 1999, KANDA e cols, 2000).

A profilaxia antifúngica é obrigatória em pacientes submetidos a TMO, pois a incidência de colonização por espécies de *Candida* nestes pacientes corresponde a 76%. O patógeno pode entrar na corrente sanguínea a partir da superfície mucosa colonizada, causando infecções disseminadas, frequentemente observadas nestes pacientes. O regime profilático (oral e tópico) com antifúngicos poliênicos, como, nistatina e anfotericina B, não tem demonstrado bons resultados. Por sua vez, a profilaxia sistêmica com fluconazol tem prevenido muitas infecções por espécies de *Candida*, mas também tem proporcionado o surgimento de espécies resistentes como *C. krusei* e *C. glabrata* (SLAVIN e cols, 1995, TOLLEMAR e cols, 1999).

Em um estudo usando anfotericina B (0,1mg/Kg/dia), antes do TMO, foi observada redução na colonização, mas não nas infecções invasivas. Anfotericina B lipossomal (2mg/Kg/dia), demonstrou menor toxicidade, mas não apresentou significativa redução nas infecções fúngicas (WOLFF e cols, 2000).

Um estudo realizado pela instituição *Fred Hutchinson Cancer Reserch Center* (FHCRC), em Washington (EUA) no ano de 2000, mostrou que fluconazol (400 mg/Kg/dia) usado como profilático 75 dias antes do TMO diminui a colonização e/ou infecção, bem como, a mortalidade. Deste modo, o fluconazol demonstrou ser um apropriado agente profilático entre os pacientes com neutropenia prolongada (MARR e cols, 2000).

Conforme protocolo aplicado na Unidade de Transplante de Medula Óssea do HC-UNICAMP, todos os pacientes recebem fluconazol 400mg/dia VO (cápsulas). Tal medida visa a redução da colonização fúngica e consequentemente diminuição do risco de instalação de processo infeccioso. Se o paciente apresenta mucosite, grau 3, ou 4, a administração passa a ser IV. Anfotericina B é associada nos casos em que não há defervescência da febre após 96h de tratamento, com antimicrobianos. Nos casos sem identificação clínica, radiológica ou microbiológica de infecção fúngica invasiva, assim como nos casos de candidíase superficial, é empregada a dose de 0,5 mg/Kg/dia. Nos casos de infecção sistêmica profunda, são utilizados 1mg/Kg/dia. A dose acumulativa, atingida em infecção não invasiva, é de 500mg e, em aspergilose invasiva, de 3000 a 4000mg (TRABASSO, 2001).

A terapêutica e profilaxia com o uso de agentes antifúngicos como anfotericina B, e os azóis (os quais são administrado por longos períodos), têm aumentado os relatos de resistência antifúngica (POSTERARO e cols, 2000)

Resistência microbiológica, pode ser encontrada de três formas diferentes: resistência primária ou intrínseca onde o paciente é colonizado ou infectado com um microrganismo que não é coberto pelo espectro do antifúngico administrado; resistência seletiva, onde o paciente é infectado com múltiplas espécies ou cepas, durante o tratamento, e os microrganismos mais sensíveis são erradicados, favorecendo a seleção e o crescimento

dos menos sensíveis ou resistentes; resistência secundária ou adquirida, onde a cepa colonizadora ou infectante, inicialmente sensível, sofre mutação, tornando-se resistente (KLEPSEK e cols, 1998, ZAITZ e cols, 1998).

A falha na resposta terapêutica antifúngica pode também ser o resultado da resistência clínica, associada com fatores do hospedeiro, assim como, deficiência na resposta imune, presença de materiais protéticos e fatores farmacocinéticos (dosagem da droga, penetração, estabilidade e proteína ligante) (KLEPSEK 1998).

Para a definição das melhores estratégias de prevenção das infecções fúngicas invasivas é necessário conhecer os fatores de risco para sua ocorrência, os mecanismos de aquisição das infecções e a duração do risco (UZUM & ANAÏSSIE, 1995).

A prevenção das infecções invasivas causadas pelos fungos originários da flora endógena, especialmente *Candida sp*, baseia-se na redução da colonização de pele e mucosa antes do período de neutropenia e uso de quimioprofilaxia (UZUM & ANAÏSSIE, 1995).

Medidas gerais, tais como evitar alimentos crus, cuidados odontológicos prévios ao transplante, que promovem controle das manifestações infecciosas causadas pela flora normal da boca, que inclui não só cocos Gram positivos anaeróbios e HSV, mas também *Candida spp* (DYKWICZ & KAPLAN, 2000). A redução da colonização do TGI por leveduras, realizada com fluconazol, reduz a incidência de infecção fúngica invasiva, a incidência de infecção fúngica superficial e o uso empírico de anfotericina B, além de reduzir a mortalidade como já foi mencionado anteriormente (UZUM & ANAÏSSIE, 1995).

É absolutamente essencial que os médicos, enfermeiros e pessoas que visitam os pacientes, estejam atentos para o potencial de transmissão das espécies de *Candida* pelas suas mãos e para as práticas de sua higienização (LORTHOLARY & DUPONT 1997).

Com a limitada opção para o tratamento de micoses severas, há uma grande necessidade de desenvolvimento de novos agentes antifúngicos, em especial para o tratamento de aspergilose invasivas e candidíase sistêmica (KLEPSEK e cols 1998).

Novos derivados azólicos e triazólicos (segunda geração) estão sendo atualmente desenvolvidos por diversas indústrias farmacêuticas. Três desses agentes, voriconazol, ER- 30346, e D0870, são derivados do fluconazol e, SCH 56592, uma hidroxila análoga ao itraconazol. Com exceção do D0860, UR- 9746, e UR-9751, os quais apresentam pouca atividade contra *Aspergillus spp*, os novos derivados triazólicos possuem amplo espectro de atividade antifúngica. Esses agentes são promissores no tratamento de infecções causados por patógenos fúngicos oportunistas e endêmicos. O uso clínico é baseado, na maioria das vezes, nos dados “in vitro” e em resultados de estudos “in vivo” de modelos experimentais de infecção animal (SHEEHAN DJ; 1999).

## **1.5. SUSCETIBILIDADE DAS ESPÉCIES DE *CANDIDA* FRENTE AOS ANTIFÚNGICOS**

Há algumas décadas não havia necessidade de avaliar a suscetibilidade de leveduras frente a antifúngicos, devido à baixa frequência destas infecções, bem como, ao limitado número de agentes terapêuticos disponíveis. Em adição, o potencial de emergência de resistência aos agentes antifúngicos não era bem conhecido. No entanto, o aumento das infecções fúngicas sistêmicas, a emergência de patógenos oportunistas, o avanço tecnológico terapêutico e o claro aparecimento da resistência aos antifúngicos, tem aumentado a necessidade da padronização de um teste de suscetibilidade “in vitro”, para auxiliar não somente os clínicos na escolha terapêutica, mas também as indústrias farmacêuticas no desenvolvimento e avaliação de novas drogas (HACEK e cols 1995, REX e cols 1997, PFALLER e cols 1997).

A determinação das Concentrações Inibitória e Fungicida Mínima (CIM e CFM) do antifúngico em uso, podem ser importantes em pacientes com provável falha no tratamento, e para aqueles pacientes que requerem terapia alternativa ou suplementar (PFALLER, 2000).

### 1.5.1. Teste de suscetibilidade

Os testes de suscetibilidade aos antifúngicos foram derivados dos métodos de suscetibilidade aos antimicrobianos que tiveram seu início em 1966, com BAUER e KIRBY que, a partir de métodos de diluição em caldo, estabeleceram a correlação da CIM com os diâmetros de halo, para testes de difusão com discos. Desde então essa metodologia vem sendo atualizada e utilizada pela maioria dos laboratórios de microbiologia (BAUER e cols, 1966)

Durante algum tempo, testes de suscetibilidade aos antifúngicos foram realizados por diversos autores, sem o cumprimento de padrões definidos. Estudos mais detalhados, demonstraram que a reprodutibilidade dos testes era um fator limitante. Para solucionar este problema, foi formado um grupo de investigadores junto ao NCCLS (The National Committee for Clinical Laboratory Standards). Os estudos foram iniciados pela avaliação das diferentes variáveis envolvidas no teste “in vitro” para leveduras frente aos antifúngicos (REX e cols, 1996, PFALLER e cols, 1997).

Em 1982, foi designado o primeiro subcomite do NCCLS para padronização do teste de suscetibilidade para leveduras frente a antifúngicos. Somente em 1985, foi publicado o primeiro relatório, com pequenos estudos colaborativos. Em 1992, foram definidos os fatores pré analíticos e publicados no documento M27-P, depois adaptado para M27-T. Apenas em 1997 foi aprovado o documento para teste de suscetibilidade a antifúngicos, o M27-A, que contém um guia padronizado para realização do teste de macrodiluição e microdiluição em caldo, o qual demonstra alta reprodutibilidade intra e interlaboratorial, permitindo a determinação da CIM para anfotericina B, 5-flucitosina, fluconazol, cetoconazol e itraconazol (REX e cols 1997, PFALLER, 2000).

#### 1.5.1.1. Variáveis Pré-Analíticas

O NCCLS inicialmente seguiu metodologias em caldo para determinação e padronização do teste de suscetibilidade para leveduras do gênero *Candida* e *Cryptococcus*. Assim foram investigadas as principais variáveis como: tamanho ideal e modo de preparação do inóculo, meio de cultura, temperatura e tempo de incubação e a determinação do “ponto de corte” (PFALLER e cols, 1997).

## - **Inóculo**

O tamanho do nóculo é extremamente importante na determinação da CIM. ROGERS & GALGANI (1986) demonstram um aumento de 8 vezes na CIM com variação no tamanho do inóculo de  $10^2$  para  $10^5$  UFC/mL.

Partindo de concentrações de  $10^2$  a  $10^6$  UFC por mL, os pesquisadores perceberam que a CIM aumentava com o aumento no tamanho do inóculo. Mais tarde chegaram à conclusão de que o inóculo ideal seria de 0,5 a  $2,5 \times 10^3$  UFC/mL, pois foi o que apresentou melhor concordância intra e interlaboratorial. Quanto a sua preparação, foram estudados quatro métodos diferentes: espectrofotométrico, cartão de Wicherham, hemocitométrico e sistema “Prompt” de inoculação. O método que mostrou ter maior reprodutibilidade e menor variabilidade intra e interlaboratorial foi o espectrofotométrico a 530nm, que é simples e fornece leitura objetiva (REX e cols, 1993).

## - **Meio de cultura**

Assim como para bactérias, o uso de diferentes meios de cultura pode ocasionar resultados substancialmente diferentes (REX e cols, 1993). Deste modo, o meio de cultura a ser empregado deveria ser capaz de suportar crescimento adequado dos microrganismos a serem avaliados sem, entretanto, causar qualquer interação com a atividade das drogas utilizadas no experimento (SIDRIM & MOREIRA, 1999).

Pfaller e cols (1990) conduziram estudos multicêntricos comparando testes realizados em meios quimicamente definidos, incluindo Yeast Nitrogen Base (Difco Laboratories, Detroid, MI), RPMI 1640 (Sigma Chemical CO, St. Louis, MO), Synthetic Amino Acid Medium-Fungal (American Biorganics, North Tonawanda, NY) e High Resolution (Oxoid, Basingstoke, Hampshire, England). O mais alto nível de concordância entre laboratórios, considerando tempo e temperatura de incubação, foi de 87% observado com meio de RPMI 1640. É um meio quimicamente definido, livre de macromoléculas e que suporta crescimento adequado de espécies diversas de leveduras (SIDRIM & MOREIRA, 1999).

#### **- Temperatura e tempo de incubação**

Um estudo colaborativo onde 100 isolados foram concomitantemente avaliados em 13 laboratórios diferentes, demonstrou para anfotericina B, cetoconazol e 5-flucitosina, resultados mais consistentes obtidos com temperatura de 35°C após 48hs de incubação. Com base nesses resultados, o NCCLS propôs como padrão, 48h de incubação a 35°C (REX e cols, 1993).

#### **- Solubilidade das drogas**

Alguns antifúngicos possuem solubilidade limitada. O fluconazol, por exemplo, possui boa solubilidade em água, enquanto que anfotericina B, cetoconazol e itraconazol são solúveis em dimetilssulfóxido (DMSO) (NCCLS M27-A, 1997 TORNATORE e cols, 1997).

#### **- Degradação da droga**

Após longo período de incubação e/ou contato com a luz, anfotericina B em especial, sofre degradação (TORNATORE e cols, 1997). Devendo portanto, os testes serem realizados no menor tempo possível e, ao abrigo da luz.

#### **- Procedimentos de Leitura**

Outro fator importante na padronização do teste de suscetibilidade foi a determinação do critério de leitura dos ensaios. Os testes com anfotericina B, apresentam nítida definição do ponto de leitura, sendo a concentração inibitória mínima definida como a menor concentração da droga capaz de inibir qualquer crescimento visualmente perceptível nos ensaios (SIDRIM & MOREIRA, 1999).

Os azóis, drogas consideradas fungistáticas, apresentam início de atuação retardado pela necessidade de entrada de droga na célula fúngica e necessária inibição do metabolismo celular. Durante esse período, geralmente ocorre crescimento do organismo utilizado como inóculo do ensaio, independente da concentração de antifúngico utilizada. Consequentemente, em alguns experimentos, a inibição tardia da multiplicação do microrganismo permite a visualização do seu tênue crescimento residual, sendo este fenômeno denominado de *trailing*. A presença do crescimento residual determina a necessidade de definição de um critério de leitura baseado na inibição relativa do crescimento do microrganismo avaliado. Nesse contexto, estudos realizados por Espinel-Ingroff e cols (1992) e Fromtling e cols (1993), definiram como critério de leitura de CIM para azóis, a identificação da menor concentração da droga capaz de inibir 80% do crescimento obtido com o controle positivo. Utilizando este critério, Espinel-Ingroff e cols (1992), observaram reprodutibilidade interlaboratorial de 71 a 94% para ensaios envolvendo essas drogas, quando a leitura dos testes eram realizadas após 48 horas incubação a 35°C (REVANKAR e cols, 1998, SIDRIM & MOREIRA, 1999).

#### - Determinação do ponto de corte

Embora testes de suscetibilidade tenham sido aprovados e valores de ponto final tenham sido propostos, a interpretação dos resultados ainda deve ser feita com muita cautela.

De acordo com REX e cols (1997), a CIM  $\geq 64,0$   $\mu\text{g/ml}$  frente a fluconazol e  $\geq 1,0$   $\mu\text{g/ml}$  para itraconazol sugerem falha no tratamento, sendo estes microrganismos considerados resistentes. Para isolados com CIM para fluconazol de 16,0 a 32,0  $\mu\text{g/ml}$  e itraconazol de 0,25 a 0,5  $\mu\text{g/ml}$ , a resposta clínica depende do máximo de droga que consegue alcançar a concentração sérica e estes microrganismos são considerados sensíveis-dose-dependente. Já microrganismos com CIM  $\leq 8,0$   $\mu\text{g/ml}$  e  $\leq 0,12$   $\mu\text{g/ml}$  para fluconazol e itraconazol, respectivamente são considerados sensíveis. É importante enfatizar que estes dados de ponto de corte são baseados na concentração sérica da droga, CIM do microrganismo isolado e resposta ao tratamento em infecção de mucosa por espécies de *Candida* de pacientes com AIDS (ESPINEL- INGROFT, 1997).

Para anfotericina B, os resultados de CIM obtidos geralmente estão entre 0,25-1,0 µg/ml. Microrganismos que apresentam um valor de CIM maior do que 1,0 µg/ml tem sido considerados resistentes (KLEPSER e cols, 1998).

### 1.5.2. Correlação “in vivo” e “in vitro”

Seria ideal que os resultados dos testes de suscetibilidade “in vitro” correspondessem a uma confiável resposta “in vivo” para a terapia de infecções em humanos. Entretanto, como relatado anteriormente, as limitações da metodologia disponível permitem apenas uma modesta correlação entre os resultados “in vitro” do teste de suscetibilidade com a evolução clínica. Embora frequentemente a resistência “in vitro” esteja relacionada a falha clínica, a sensibilidade “in vitro” nem sempre pode ser associada a sucesso na terapia (PFALLER e cols, 1997).

Para a anfotericina B, a resistência é considerada incomum, entretanto é mais observada entre as espécies de *Candida* não-*albicans*, em especial *C. lusitaniae* (REX e cols, 1999, BOSSCHE e cols, 1998). Recentes dados sugerem que isolados de *C. glabrata* e *C. krusei* requerem doses máximas de anfotericina B para que seja obtida resposta clínica favorável (REX e cols, 1999).

Embora 94 a 99% das espécies de *Candida* sejam inibidas em concentrações de anfotericina B  $\leq 1,0$  µg/ml, há uma dúvida com relação ao método NCCLS M27-A, o qual pode ser insensível para detectar isolados resistentes a esta droga. Modificações no meio de cultura usando “Antibiotic Medium 3” ou ágar base para o Etest®, tem sido propostas na tentativa de ajudar na detecção da resistência clinicamente importante da anfotericina B. Apesar disso, a falha clínica frente a anfotericina B, para candidíases, parece estar mais correlacionada com fatores do hospedeiro do que com resistência antifúngica intrínseca ou adquirida (PFALLER e cols, 1997, YOON e cols, 1999).

Para o fluconazol, antifúngico utilizado tanto no tratamento de candidíases sistêmicas quanto profundas, tem-se notado claramente que o método padronizado pelo NCCLS M-27 A, detecta diferenças intrínsecas na suscetibilidade de espécies de *Candida* em modelo animal e em pacientes com AIDS, os quais apresentam candidíase de orofaringe (PFALLER e cols, 1997).

A maioria das espécies de *Candida* isoladas tem alta suscetibilidade ao itraconazol “*in vitro*”, ou seja >90% são inibidas pela concentrações  $\leq 1,0\mu\text{g/ml}$  e 50 a 75% por concentrações  $\leq 0,12\mu\text{g/ml}$ . Embora haja alguma evidência de que o itraconazol seja efetivo em alguns pacientes com AIDS, que tenham apresentado falha no tratamento com fluconazol, e que muitos desses isolados tem elevadas CIMs para itraconazol (0,5 a  $1,0\mu\text{g/ml}$ ), acredita-se que altas doses de itraconazol devam ser necessárias para que seja alcançada resposta clínica (PFALLER e cols, 1997).

## 1.6. PERSPECTIVAS

O Hospital das Clínicas da UNICAMP, atende a um grande número de pacientes hematológicos submetidos ou não ao transplante de medula óssea e, portanto, altamente suscetíveis à infecções fúngicas importantes.

Segundo Trabasso (2001), dentre os 115 pacientes submetidos a transplante de medula óssea de janeiro de 1997 a dezembro de 1999 no HC da UNICAMP, 21,7% haviam falecido, sendo um dos fatores relacionados ao óbito, para os receptores de enxerto alogênico, infecção fúngica.

As espécies de *Candida* representam 62,5% das etiologias das fungemias, sendo que *C. parapsilosis* foi responsável por 60% das candidemias diagnosticadas.

Assim sendo, testes de suscetibilidade padronizados e de fácil execução, seriam de grande interesse, tanto se realizados para o acompanhamento do tratamento, quanto para que seja possível traçar um perfil de suscetibilidade aos antifúngicos, das cepas de *Candida* spp que colonizam e/ou infectam os pacientes de nosso hospital.



## ***2. OBJETIVOS***

- Obter a partir de um estudo retrospectivo, dados de prevalência das diferentes espécies de *Candida* isoladas como colonizantes e/ou patógenos dos pacientes da Unidade de Hematologia e de Transplante de Medula Óssea do HC-UNICAMP;
- Avaliar, por meio das culturas de vigilância realizadas para os pacientes da Unidade de TMO, a prevalência como colonizantes das diferentes espécies de *Candida* nos períodos pré e pós transplante.
- Avaliar a suscetibilidade dos microrganismos isolados a partir de espécimes clínicos dos pacientes da Unidade de TMO, frente aos antifúngicos em uso na Unidade.
- Verificar a possibilidade de correlação dos dados de suscetibilidade obtidos “in vitro” com o ocorrido “in vivo”, considerando a terapêutica profilática e/ou tratamento em casos de evolução para infecção sistêmica.



### ***3. MATERIAL E MÉTODOS***

**3.1. Estudo de prevalência:** para esta avaliação foi realizado um levantamento retrospectivo nos arquivos de rotina do Setor de Micologia do Laboratório de Microbiologia –DPC-HC-UNICAMP de 1996 a 2000. Foram consideradas todas as leveduras do gênero *Candida* isoladas a partir de materiais clínicos incluindo swabs, sangue e cateter coletados de pacientes da Unidade de Hematologia e de TMO do HC- UNICAMP.

Para avaliação de colonização nos períodos pré e pós transplante, assim como obter informações quanto ao tipo de transplante, drogas utilizadas, foi necessário consultar todos os arquivos dos pacientes da Unidade de TMO, junto aos arquivos do CCIH e Hemocentro.

**3.2. Microrganismos:** foram selecionados grupos de cepas isoladas do mesmo paciente, em um ou mais episódios de coleta, desde que houvesse entre elas ao menos uma cepa isolada a partir de catéter e/ou sangue e /ou uma ou mais cepas de cada um dos seguintes locais: orofaringe, nasofaringe, anal e uretral. Para este estudo, foram selecionadas 109 cepas de leveduras isoladas a partir de espécimes clínicos de 21 pacientes, submetidos a transplante de medula óssea entre 1996 e 2000, sendo 31 *C. albicans*, 17 *C.krusei*, 09 *C. parapsilosis*, 47 *C. glabrata*, 03 *C. tropicalis*, 02 *C. lusitaniae*.

**3.3. Manutenção das cepas:** foram preservadas em frascos tipo penicilina, com tampa de borracha e lacre, contendo água destilada estéril, à temperatura ambiente.

---

Os reagentes e meios de cultura, cujas procedências não estão referidas no texto, foram provenientes da E. Merck, Darmstadt, Deutschland.

**3.4. Reativação das cepas:** Uma alíquota do frasco contendo microrganismo e água foi transferida para um tubo contendo BHI caldo e incubado a 35°C por 24hs. Depois uma alíquota do crescimento obtido foi transferida para uma placa de agar sabouraud dextrose, incubado novamente a 35°C por 24hs. Durante o estudo as cepas foram mantidas em agar sabouraud dextrose a temperatura ambiente.

**3.5. Identificação dos microrganismos em estudo:** todas as cepas armazenadas foram submetidas a testes para confirmação da identificação, que foram realizados de acordo com Lacaz e cols (1991), metodologia já desenvolvida no Setor de Micologia do Laboratório de Microbiologia – DPC-HC-UNICAMP.

As principais características avaliadas foram: macromorfologia, micromorfologia e fisiologia (auxonograma e zimograma). Os testes fisiológicos clássicos, sempre que possível foram confrontados com o método automatizado Vitek® (Biolab Merieux).

**3.6. Teste de suscetibilidade aos antifúngicos “in vitro”:** foi realizado pelo método de microdiluição em caldo de acordo com metodologia preconizada pelo NCCLS M27-A, avaliando-se as concentrações inibitória mínima (CIM) e fungicida mínima (CFM).

**3.6.1. Microrganismos** 109 cepas de espécies de *Candida*, selecionadas no item 3.2. sendo 31 cepas de *Candida albicans*, 47 de *Candida glabrata*, 17 de *Candida krusei*, 9 de *Candida parapsilosis*, 3 de *Candida tropicalis* e 2 de *Candida lusitanae*.

**3.6.2. Preparação do inóculo:** foram realizados dois repiques do microrganismo teste em ASD com incubação a 35°C por 24 h, para assim garantir a pureza e viabilidade das amostras. Uma alçada do 2º repique do microrganismo foi dissolvida em 5,0 mL de salina 0,85% estéril, fazendo-se em seguida uma diluição de 1:50, passando-se 100µL da suspensão para 4,9mL de salina 0,85% estéril. A contagem das células foi realizada em câmara de Neubauer . A partir do número de células contadas foi realizada uma nova diluição, para que fosse obtida a concentração final de  $1 \times 10^4$  UFC/mL. Essa concentração final pode ser obtida pela aplicação da seguinte fórmula:

$$N \times 10^4 \times 1/N = 1 \times 10^4 \text{ UFC/ML}$$

Depois que o inóculo é adicionado à placa teste, uma nova diluição acontece, desta vez de 1/10, restando um inóculo final de  $10^3$  UFC/mL.

**3.6.3. Meio de cultura:** foi utilizado o meio RPMI-1640 com L-glutamina sem bicarbonato de sódio (Sigma Chemical), suplementado com glicose (2%) tamponado com 0,165M de ácido morfilenopropanosulfônico MOPS (Sigma CHEMICAL CO). O pH da solução foi ajustado para 7,0 com NaOH 1N, e a esterilização foi realizada por filtração a vácuo, em filtro 0,45 µm (RSLHV02515) Millex-HV, Milipore, França, uma vez que não deve ser autoclavado para que não ocorra a degradação dos seus componentes. O meio pronto foi mantido sob refrigeração, por no máximo, 15 dias (NCCLS M27-A, 1997).

**3.6.4. Técnica de microdiluição em caldo:** a avaliação foi realizada em placas de microtitulação, fundo “U”, previamente esterilizadas.

**UNICAMP**  
BIBLIOTECA CENTRAL  
SEÇÃO CIRCULANTE

**3.6.4.1. Antifúngicos avaliados:** anfotericina B (Bristol Myers Squibb), cetoconazol (Janssen), itraconazol (Janssen) e fluconazol (Pfizer).

**3.6.4.2. Preparação da solução estoque de antifúngicos:** foram dissolvidos 12,8mg de cada droga em 1,0 mL de dimetilsulfóxido (DMSO) com exceção da anfotericina B, que por ter sido utilizada na forma injetável, foi dissolvida diretamente em água destilada estéril.

**3.6.4.3. Preparação da placa de diluição:** uma diluição seriada, na razão de 1:2 da solução estoque da droga foi realizada com o objetivo de se obter dez concentrações diferentes. Para anfotericina B, cetoconazol e itraconazol essas concentrações variam de 160,0 a 0, 3µg/mL, e para o fluconazol, variam, de 640,0 a 1,2µg/mL, de acordo com o Anexo 1.

**3.6.4.4. Cepas padrão:** para controle dos testes de identificação e suscetibilidade a antifúngicos foram utilizadas as cepas de *Candida parapsilosis* ATCC® 22019 e *Candida albicans* ATCC® 90028.

**3.6.4.5. Execução e leitura dos testes de CIM:** Foram adicionados 20µl das diferentes concentrações de cada droga nos poços das dez primeiras fileiras (orientação vertical), seguidos de 160µL do meio de cultura RPMI em todas as fileiras (1 a 12) e, finalmente, 20µl do inóculo em todos os poços com exceção da 11<sup>o</sup> fileira utilizada como controle negativo. As placas inoculadas foram incubadas a 35°C por 48 horas, e só então foi realizada a leitura.

O crescimento fúngico em cada poço deve ser comparado com o do controle positivo, observado visualmente com o auxílio de um espelho. Para anfotericina B, a CIM é considerada a menor concentração da droga capaz de inibir qualquer crescimento visível no ensaio.

Para os azóis, que apresentam o fenômeno de "trailling" (crescimento residual), a CIM, é a menor concentração da droga que consegue inibir 80% do crescimento obtido no controle positivo. Para a obtenção de um controle de leitura para esta porcentagem de inibição, foram transferidos 40µL do controle positivo para o controle negativo, obtendo-se assim uma diluição na razão de 1:5 do controle positivo, que representa inibição de 80% do crescimento. A seguir foram homogeneizados todos os poços em que houve crescimento fúngico, com auxílio de uma micropipeta. Assim, a menor concentração da droga em que a turvação foi comparável a este novo controle é considerada a CIM (ESPINEL e cols, 1994).

**3.6.4.6. Execução e leitura dos testes de CFM:** A partir dos poços em que não houve crescimento visível do microrganismo em estudo, foi retirada uma alíquota que foi transferida para uma placa de Petri contendo ASD, sem adição de drogas. Após 24 horas de incubação à 37°C foi realizada a leitura. Deste modo, a menor concentração de droga que não permitiu crescimento do microrganismo foi considerada a CFM.

**3.6.4.7. Interpretação dos resultados: (REX et al, 1997):**

| Antifúngico | Variação dos valores de CIM (µg/ml) |            |     |
|-------------|-------------------------------------|------------|-----|
|             | *S                                  | SDD        | R   |
| Fluconazol  | ≤8                                  | 16 - 32    | ≥64 |
| Itraconazol | ≤0,12                               | 0,25 - 0,5 | ≥1  |

\*S: sensível; SDD: sensível- dose- dependente; R: resistente

Para anfotericina B a maioria das espécies de *Candida* testadas são inibidas numa concentração que varia entre 0,25 e 1µg/mL. Portanto acredita-se que cepas com CIM ≥ 1,0 µg/mL, sejam consideradas resistentes (PFALLER 2000).

Para cetoconazol a CIM para as espécies de *Candida* variam numa concentração de 0,03 a 16µg/ml. Entretanto, não há dados de pontos de corte na literatura até o presente (NCCLS M27-A).

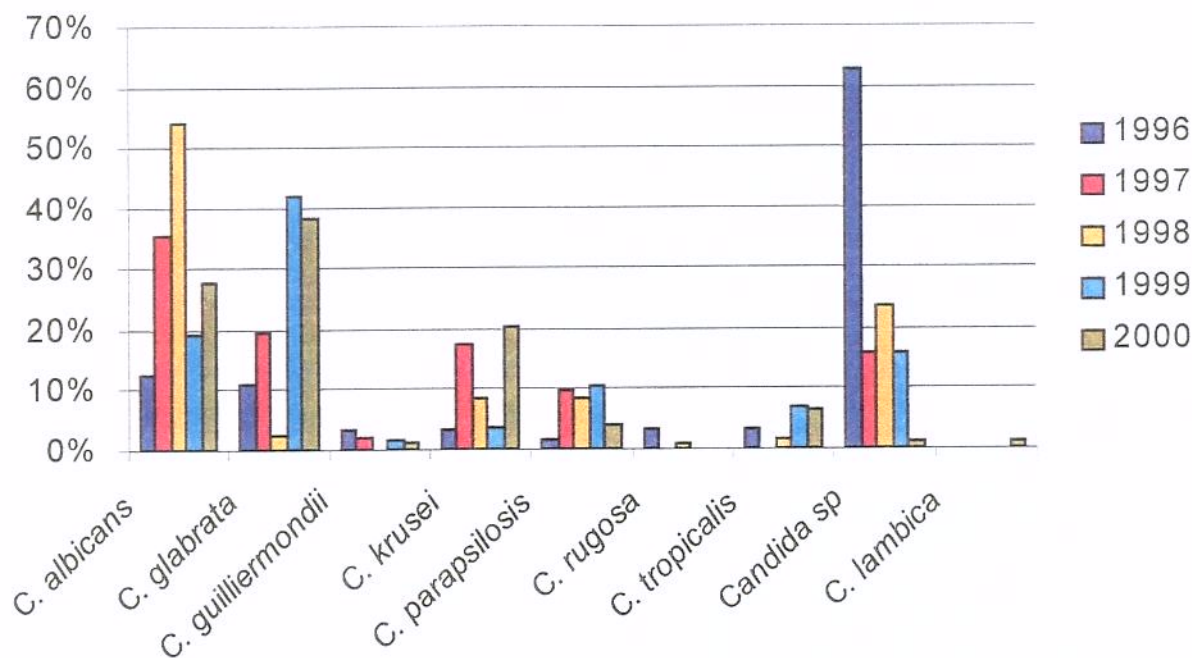
**3.7. Análise dos dados obtidos:** Análise descritiva através de tabelas de frequência. Na comparação de medidas ordenáveis entre dois grupos foi utilizado o teste de Mann-Whitney, para 3 ou mais grupos o teste de Kruskal-Wallis. O nível de significância adotado foi de 5% (CONOVER, 1971, FLEISS, 1981)

Os testes de suscetibilidade também foram analisados determinando-se a CIM 50% (concentração inibitória mínima que abrange 50% da população avaliada), CIM 90% (concentração inibitória mínima que abrange 90% da população avaliada) e Moda (valor de concentração inibitória mínima que mais se repete entre a população avaliada) (TUDELA e cols, 2001).



## ***4. RESULTADOS***

A partir dos estudos retrospectivos realizados, foi possível avaliar a porcentagem de isolamento das diferentes espécies de *Candida*, a partir dos materiais clínicos coletados dos pacientes das Unidades de Hematologia e TMO-HC-UNICAMP, ao longo dos anos de 1996 a 2000 (figura 1). Os dados gerais constam no Anexo 2.



**Figura 1:** Porcentagem de isolamento das diferentes espécies de *Candida* a partir de espécimes clínicos de 548 pacientes hematológicos e submetidos a TMO nos anos de 1996 a 2000.

A distribuição das espécies de *Candida*, de acordo com os espécimes clínicos a partir dos quais foram isoladas, encontra-se no anexo 3 e tabela 1.

**Tabela 1:** Distribuição das espécies de *Candida* isoladas a partir de diferentes materiais clínicos coletados de pacientes da Unidade de Hematologia e TMO, no período de janeiro de 1996 a dezembro de 2000

| MATERIAL CLÍNICO | <i>C. albicans</i><br>Nº(%) | <i>C. glabrata</i><br>Nº(%) | <i>C. guilliermondii</i><br>Nº(%) | <i>C. krusei</i><br>Nº(%) | <i>C. lusitanae</i><br>Nº(%) | <i>C. parapsilosis</i><br>Nº(%) | <i>C. tropicalis</i><br>Nº(%) | <i>C. rugosa</i><br>Nº(%) | <i>Candida sp</i><br>Nº(%) |
|------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| BIÓPSIA          | 2(1,5%)                     | 3(3,8%)                     | 0(0%)                             | 1(2,3%)                   | 0(0%)                        | 0(0%)                           | 0(0%)                         | 0(0%)                     | 0(0%)                      |
| CAT              | 2(1,5%)                     | 2(2,5%)                     | 0(0%)                             | 1(2,3%)                   | 0(0%)                        | 4(14,8%)                        | 0(0%)                         | 0(0%)                     | 0(0%)                      |
| ESC              | 20(15,2%)                   | 1(1,2%)                     | 0(0%)                             | 2(4,7%)                   | 0(0%)                        | 0(0%)                           | 0(0%)                         | 0(0%)                     | 5(5,8%)                    |
| PELE             | 0(0%)                       | 0(0%)                       | 0(0%)                             | 0(0%)                     | 0(0%)                        | 0(0%)                           | 0(0%)                         | 0(0%)                     | 0(0%)                      |
| SANAL            | 27(20,5%)                   | 38(47,5%)                   | 3(6,0%)                           | 18(41,9%)                 | 0(0%)                        | 5(18,5%)                        | 5(35,7%)                      | 0(0%)                     | 35(39,7%)                  |
| SURET            | 3(2,3%)                     | 3(3,8%)                     | 0(0%)                             | 0(0%)                     | 0(0%)                        | 1(3,7%)                         | 0(0%)                         | 0(0%)                     | 5(5,8%)                    |
| SNF              | 16(12%)                     | 6(7,5%)                     | 1(2,0%)                           | 1(2,3%)                   | 0(0%)                        | 7(25,9%)                        | 4(28,6%)                      | 1(33,3%)                  | 10(11,3%)                  |
| SOF              | 59(44,7%)                   | 25(31,3%)                   | 1(2,0%)                           | 20(46,5%)                 | 0(0%)                        | 8(29,6%)                        | 5(35,7%)                      | 2(66,7%)                  | 32(36,3%)                  |
| SANG             | 2(1,5)                      | 1(1,2%)                     | 0(0%)                             | 0(0%)                     | 2(100%)                      | 2(7,5%)                         | 0(0%)                         | 0(0%)                     | 0(0%)                      |
| SECTR            | 0(0%)                       | 1(1,2%)                     | 0(0%)                             | 0(0%)                     | 0(0%)                        | 0(0%)                           | 0(0%)                         | 0(0%)                     | 0(0%)                      |
| URINA            | 1(0,8%)                     | 0(0%)                       | 0(0%)                             | 0(0%)                     | 0(0%)                        | 0(0%)                           | 0(0%)                         | 0(0%)                     | 0(0%)                      |
| SVAG             | 0(0%)                       | 0(0%)                       | 0(0%)                             | 0(0%)                     | 0(0%)                        | 0(0%)                           | 0(0%)                         | 0(0%)                     | 1(1,1%)                    |
| TOTAL            | 132                         | 80                          | 5                                 | 43                        | 2                            | 27                              | 14                            | 88                        | 3                          |

CAT=cateter; ESC=escamo; SURET=swab uretral; SANAL=swab anal; SURET=swab uretral; SNF= swab nasofaringe; SOF=swab de orofaringe; SANG= sangue; SECTR=sueteal; SVAG=swab vagina

Dentre os 549 pacientes avaliados retrospectivamente, 169 (30,8%) tiveram ao menos uma das culturas realizadas positiva para leveduras do gênero *Candida*.

Os pacientes da Unidade de Hematologia, não submetidos ao transplante (340), apresentaram um índice de colonização de 23,5%. Por sua vez, para os 208 pacientes submetidos a transplante de medula óssea, no período de 1996 a 2000, foram realizadas 2082 culturas de vigilância, coletadas no período pré e pós transplante. Foi possível observar que 42,8% dos pacientes transplantados estavam colonizados com espécies de *Candida*. Os dados gerais, constam do anexo 4 e estão resumidos na figura 2.

Colonização por espécies de *Candida*

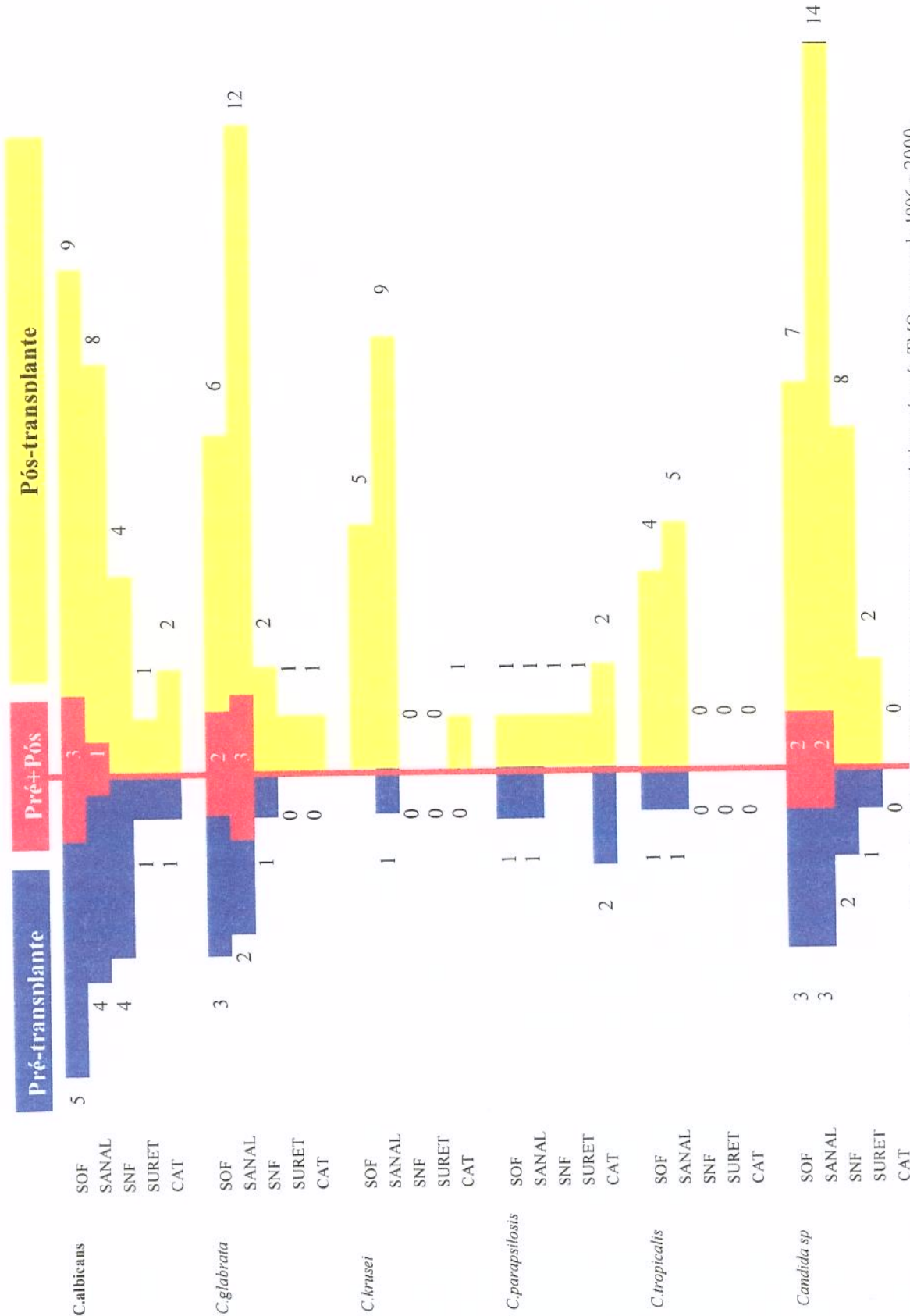


Figura 2: Número de pacientes colonizados por espécies de *Candida*, nas diferentes regiões corporais, nos períodos pré e pós TMO, no ano de 1996 a 2000.

As 109 cepas selecionadas a partir das culturas de vigilância e/ou rotina diagnóstica, foram submetidas aos testes de suscetibilidade pelo método de microdiluição em caldo. Os resultados de CIM e CFM, frente a anfotericina B, fluconazol, cetoconazol e itraconazol para as cepas de *Candida*, estão no anexo 5 e nas tabelas de 2 a 5.

**Tabela 2:** Concentrações inibitórias mínimas em ug/mL, frente a anfotericina B, das espécies de *Candida* avaliadas.

| Espécie           | No de cepas | CIM 50% | CIM 90% | Moda | Intervalo  |
|-------------------|-------------|---------|---------|------|------------|
| <i>C.albicans</i> | 31          | 1,0     | 1,0     | 1,0  | 0,12 – 1,0 |
| <i>C.glabrata</i> | 47          | 0,5     | 1,0     | 0,5  | 0,25 - 1,0 |
| <i>C.krusei</i>   | 17          | 1,0     | 2,0     | 1,0  | 0,5 - 4,0  |
| Outras*           | 14          | 0,5     | 1,0     | 1,0  | 0,25 – 1,0 |

\* Devido ao número reduzido, aqui foram incluídas: 2 cepas de *C.lusitaniae*, 9 cepas de *C.parapsilosis* e 3 de *C.tropicalis*.

**Tabela 3:** Concentrações inibitórias mínimas em ug/mL, frente a fluconazol, das diferentes espécies de *Candida* avaliadas.

| Espécie           | No de cepas | CIM 50% | CIM 90% | Moda | Intervalo    |
|-------------------|-------------|---------|---------|------|--------------|
| <i>C.albicans</i> | 31          | 1,0     | 1,0     | 1,0  | 0,25 - 1,0   |
| <i>C.glabrata</i> | 47          | 32,0    | >64,0   | >64  | 1,0 - >64,0  |
| <i>C.krusei</i>   | 17          | 64,0    | >64,0   | 64,0 | 32,0 - >64,0 |
| Outras*           | 14          | 1,5     | 16,0    | 1,0  | 1,0 – 32,0   |

\* Devido ao número reduzido, aqui foram incluídas: 2 cepas de *C.lusitaniae*, 9 cepas de *C.parapsilosis* e 3 de *C.tropicalis*.

**Tabela 4:** Concentrações inibitórias mínimas em ug/mL, frente a cetoconazol, das diferentes espécies de *Candida* avaliadas.

| Espécie           | No de cepas | CIM 50% | CIM 90% | Moda  | Intervalo    |
|-------------------|-------------|---------|---------|-------|--------------|
| <i>C.albicans</i> | 31          | <0,03   | <0,03   | <0,03 | <0,03-0,06   |
| <i>C.glabrata</i> | 47          | 1,0     | 2,0     | 1,0   | <0,03 – 2,0  |
| <i>C.krusei</i>   | 17          | 1,0     | 2,0     | 1,0   | <0,03 – 2,0  |
| Outras*           | 14          | 0,06    | 0,125   | 0,06  | <0,03 – 0,25 |

\* Devido ao número reduzido, aqui foram incluídas: 2 cepas de *C.lusitaniae*, 9 cepas de *C.parapsilosis* e 3 de *C.tropicalis*.

**Tabela 5:** Concentrações inibitórias mínimas em ug/mL, frente a itraconazol, das diferentes espécies de *Candida* avaliadas.

| Espécie           | No de cepas | CIM 50% | CIM 90% | Moda  | Intervalo   |
|-------------------|-------------|---------|---------|-------|-------------|
| <i>C.albicans</i> | 31          | 0,06    | 0,12    | 0,06  | <0,03-0,25  |
| <i>C.glabrata</i> | 47          | 2,0     | >16,0   | >16,0 | <0,03->16,0 |
| <i>C.krusei</i>   | 17          | 0,5     | 1,0     | 0,5   | <0,03 – 8,0 |
| Outras*           | 14          | 0,12    | 0,425   | 0,06  | 0,12 – 0,5  |

\* Devido ao número reduzido, aqui foram incluídas: 2 cepas de *C. lusitaniae*, 9 cepas de *C.parapsilosis* e 3 de *C.tropicalis*.

Os resultados de CIM e CFM de acordo com as espécies de *Candida* avaliadas, encontram-se no anexo 5, figuras de 3 a 6 e tabelas de 6 a 9..

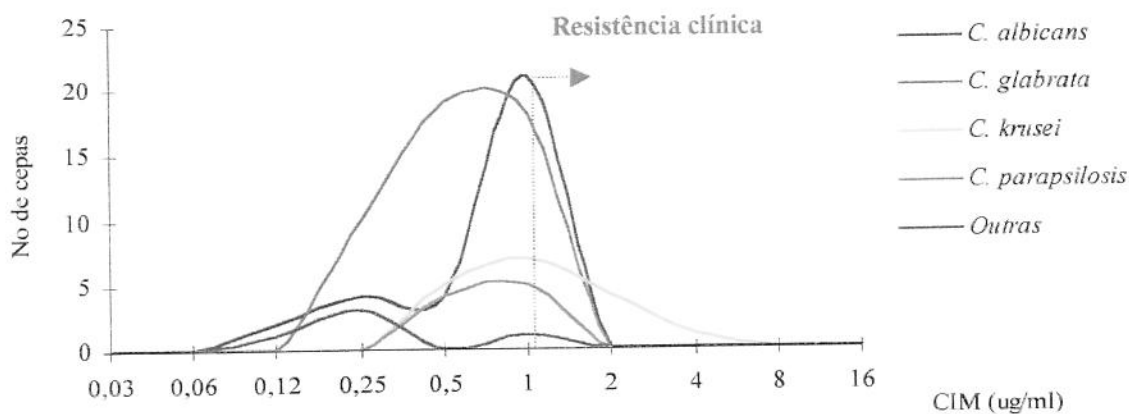


Figura 3: Suscetibilidade das diferentes espécies de *Candida* frente a anfotericina B (p=00020)

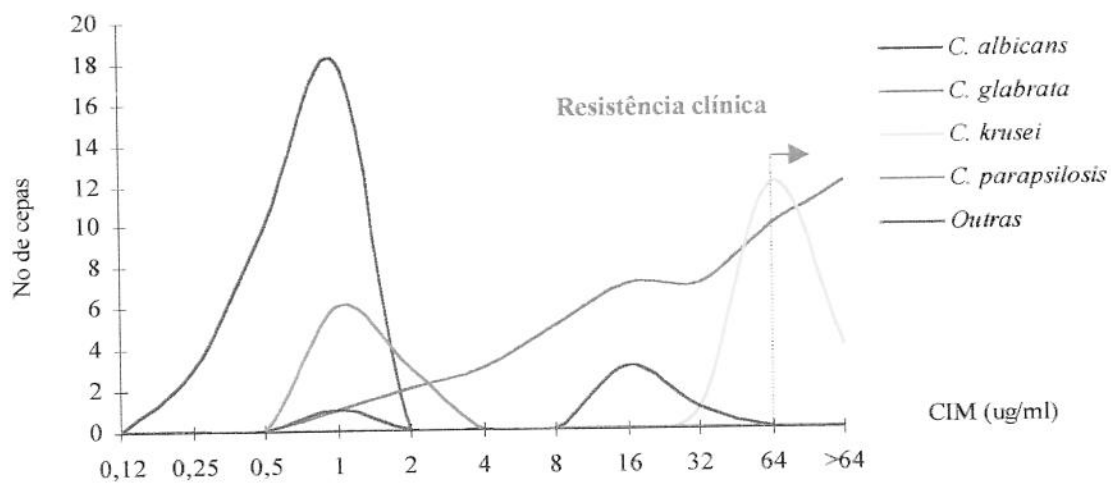


Figura 4: Suscetibilidade das espécies de *Candida* frente a fluconazol (p<0,0001)

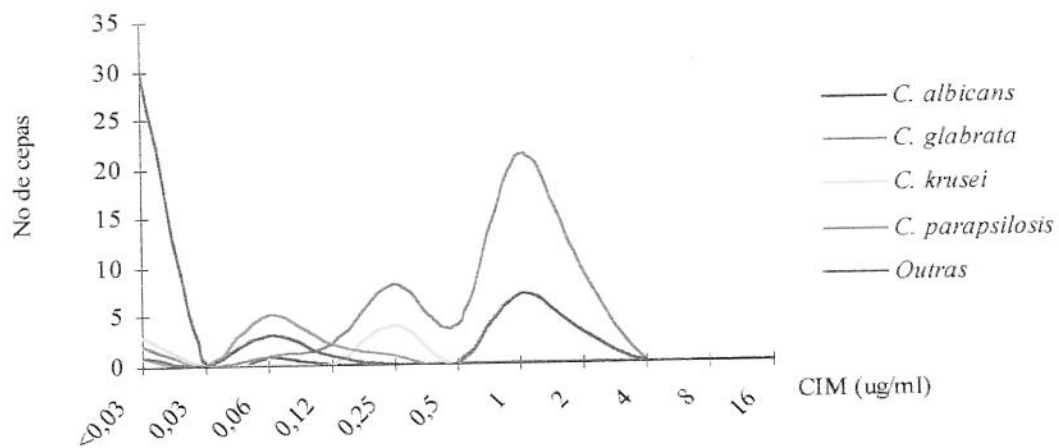


Figura 5: Suscetibilidade das espécies de *Candida* frente a cetoconazol  
( $p < 0,0001$ )

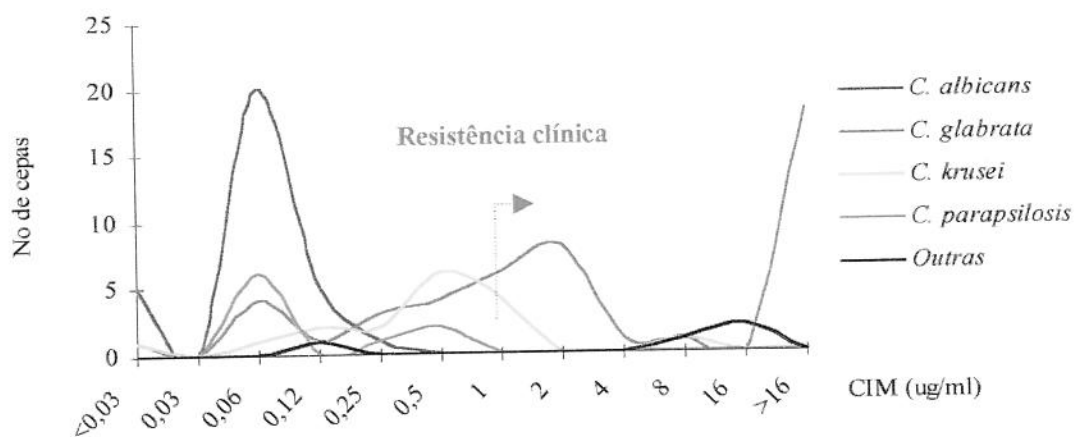


Figura 6: Suscetibilidade das espécies de *Candida* frente a itraconazol  
( $p < 0,0001$ )

**Tabela 6:** Dados de CIM e CFM para as espécies de *Candida* frente a anfotericina B

| ESPÉCIES           | CIM      | CFM      |
|--------------------|----------|----------|
| <i>C. albicans</i> | 0,12-1,0 | 0,12-2,0 |
| <i>C. glabrata</i> | 0,25-1,0 | 0,25-2,0 |
| <i>C. krusei</i>   | 0,5-4,0  | 0,5-4,0  |
| Outras             | 0,25-1,0 | 0,25-2,0 |

**Tabela 7:** Dados de CIM E CFM para as espécies de *Candida* frente a fluconazol

| ESPÉCIES           | CIM       | CFM     |
|--------------------|-----------|---------|
| <i>C. albicans</i> | 0,12-1,0  | 1,0->64 |
| <i>C. glabrata</i> | 1,0->64,0 | >64     |
| <i>C. krusei</i>   | 32,0->64  | >64     |
| Outras             | 1,0-32,0  | 32->64  |

**Tabela 8:** Dados de CIM e CFM para as espécies de *Candida* frente a cetoconazol

| ESPÉCIES           | CIM        | CFM        |
|--------------------|------------|------------|
| <i>C. albicans</i> | <0,03-0,06 | 0,25->16,0 |
| <i>C. glabrata</i> | <0,03-2,0  | 0,5->16    |
| <i>C. krusei</i>   | <0,03-2,0  | 1,0->16    |
| Outras             | <0,03-0,25 | 1,0->16    |

**Tabela 9:** Dados de CIM e CFM para as espécies de *Candida* frente a itraconazol

| ESPÉCIES           | CIM         | CFM      |
|--------------------|-------------|----------|
| <i>C. albicans</i> | <0,03-0,25  | 0,25->16 |
| <i>C. glabrata</i> | <0,03->16,0 | 0,12->16 |
| <i>C. krusei</i>   | <0,03-8,0   | 0,5->16  |
| Outras             | 0,12-0,5    | 1,0->16  |

Nas tabelas de 10 a 12, os resultados dos testes de suscetibilidade foram avaliados de acordo com Rex et al, 1997.

**Tabela 10:** Interpretação dos testes de suscetibilidade das cepas de *Candida* frente ao fluconazol (REX et al, 1997)

| Espécies               | Sensível  | Sensível-dose-dependente | Resistente |
|------------------------|-----------|--------------------------|------------|
| <i>C. albicans</i>     | 31(100%)  | 0                        | 0          |
| <i>C. parapsilosis</i> | 9(100%)   | 0                        | 0          |
| <i>C. krusei</i>       | 0         | 1(6%)                    | 16(94%)    |
| <i>C. tropicalis</i>   | 1(33,3%)  | 2(66,7%)                 | 0          |
| <i>C. glabrata</i>     | 11(23,4%) | 14(29,8%)                | 22(46,8%)  |
| <i>C. lusitaniae</i>   | 0         | 2(100%)                  | 0          |

**Tabela 11:** Interpretação dos testes de suscetibilidade das cepas de *Candida* frente a itraconazol (REX et al, 1997)

| Espécies               | Sensível  | Sensível-dose-dependente | Resistente |
|------------------------|-----------|--------------------------|------------|
| <i>C. albicans</i>     | 30 (97%)  | 1 (3%)                   | 0          |
| <i>C. parapsilosis</i> | 6 (66,7%) | 3 (33,3%)                | 0          |
| <i>C. krusei</i>       | 4 (23,6%) | 8 (47%)                  | 5(29,4%)   |
| <i>C. tropicalis</i>   | 2 (66,7%) | 1 (33,7%)                | 0          |
| <i>C. glabrata</i>     | 6 (12,8%) | 7 (14,9%)                | 34 (72,3%) |
| <i>C. lusitaniae</i>   | 1 (50%)   | 1 (50%)                  | 0          |

**Tabela 12:** Interpretação dos testes de suscetibilidade das cepas de *Candida* frente a anfotericina B( NCCLS M27-A)

| Espécies               | Sensível   | Resistente |
|------------------------|------------|------------|
| <i>C.albicans</i>      | 31 (100%)  | 0          |
| <i>C. parapsilosis</i> | 9 (100%)   | 0          |
| <i>C. krusei</i>       | 12 (70,6%) | 5 (29,4%)  |
| <i>C. tropicalis</i>   | 3 (100%)   | 0          |
| <i>C. glabrata</i>     | 47 (100%)  | 0          |
| <i>C. lusitaniae</i>   | 2 (100%)   | 0          |

Analisando estatisticamente os dados obtidos pelo método de Kruskal-Wallis (CONOVER, 1971), foi possível determinar que existe diferença significativa da CIM entre as espécies de *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei* e outras (*C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. lusitaniae*) frente a AMB  $p=0,0020$ , FLUCO  $p<0,0001$ , CETO  $P<0,0001$  e ITRA  $P<0,0001$ .

Pelo método de Mann-Whitney, onde as espécies foram comparadas 2 a 2 frente a cada uma das drogas avaliadas, as diferenças significantes ou não entre as CIM obtidas, estão representadas nas tabelas 13 a 16.

**Tabela 13:** Avaliação estatística das CIM obtidas com anfotericina B para cada uma das espécies avaliadas frente às demais.

| Espécies           | <i>C. albicans</i> | <i>C. glabrata</i> | <i>C. krusei</i> |
|--------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| <i>C. albicans</i> | -                  | -                  | -                |
| <i>C. glabrata</i> | p= 0,0322          | -                  | -                |
| <i>C. krusei</i>   | p= 0,1060          | p= 0,0010          | -                |
| Outras*            | p= 0,2314          | p= 0,8164          | p= 0,0209        |

\* Devido ao número reduzido, aqui foram incluídas: 2 cepas *C. lusitaniae*, 9 cepas de *C. parapsilosis* e 3 de *C. tropicalis*

**Tabela 14:** Avaliação estatística das CIM obtidas com fluconazol para cada uma das espécies avaliadas frente às demais.

| Espécies           | <i>C. albicans</i> | <i>C. glabrata</i> | <i>C. krusei</i> |
|--------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| <i>C. albicans</i> | -                  | -                  | -                |
| <i>C. glabrata</i> | p< 0,0001          | -                  | -                |
| <i>C. krusei</i>   | P< 0,0001          | p= 0,0265          | -                |
| Outras*            | p= 0,0002          | P<0,0001           | P<0,0001         |

\* Devido ao número reduzido, aqui foram incluídas: 2 cepas *C. lusitaniae*, 9 cepas de *C. parapsilosis* e 3 de *C. tropicalis*

**Tabela 15:** Avaliação estatística das CIM obtidas com cetoconazol para cada uma das espécies avaliadas frente às demais.

| Espécies           | <i>C. albicans</i> | <i>C. glabrata</i> | <i>C. krusei</i> |
|--------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| <i>C. albicans</i> | -                  | -                  | -                |
| <i>C. glabrata</i> | P<0,0001           | -                  | -                |
| <i>C. Krusei</i>   | P< 0,0001          | p= 0,6049          | -                |
| Outras             | P<0,0001           | p< 0,0001          | p= 0,0004        |

\* Devido ao número reduzido, aqui foram incluídas: 2 cepas *C. lusitaniae*, 9 cepas de *C. parapsilosis* e 3 de *C. tropicalis*

**Tabela 16:** Avaliação estatística das CIM obtidas com itraconazol para cada uma das espécies avaliadas frente às demais.

| Espécies           | <i>C. albicans</i> | <i>C. glabrata</i> | <i>C. krusei</i> |
|--------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| <i>C. albicans</i> | -                  | -                  | -                |
| <i>C. glabrata</i> | P< 0,0001          | -                  | -                |
| <i>C. krusei</i>   | P< 0,0001          | P= 0,0013          | -                |
| Outras*            | P< 0,0075          | P= 0,0025          | P= 0,0057        |

\* Devido ao número reduzido, aqui foram incluídas: 2 cepas *C. lusitaniae*, 9 cepas de *C. parapsilosis* e 3 de *C. tropicalis*

Na tentativa de correlacionar os dados clínicos e laboratoriais, foram levantados os principais dados relativos aos pacientes cujas cepas foram submetidas aos testes de suscetibilidade, que estão resumidas na tabela 17 e 18.

**Tabela 17:** Dados clínicos dos pacientes cujas cepas foram submetidas ao teste de suscetibilidade . Avaliação de uma possível correlação entre microrganismos colonizantes e agentes causais de infecção.

| Paciente | Registro | Doença de base | Antifúngico    | Dose total | Colonização fúngica | Microrganismo colonizante                                                           | Local de colonização | Infecção fúngica | Microrganismo X infecção             |
|----------|----------|----------------|----------------|------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------|--------------------------------------|
| ACSF     | 6951548  | AAS            | ANF B          | 360        | SIM                 | <i>C. albicans</i>                                                                  | SOF                  | NÃO              | /                                    |
| AFO      | 4314483  | LNH            | ANF B          | 465        | SIM                 | <i>C. krusei</i>                                                                    | SANAL/SOF            | SIM              | <i>C. krusei</i>                     |
| AMB      | 3295583  | LMA            | ANF B          | 960        | SIM                 | <i>C. parapsilosis</i><br><i>Aspergillus sp</i>                                     | CAT<br>SOF           | SIM              | <i>C. parapsilosis</i>               |
| BVB      | 5730125  | SMD            | ANF B/ITRA     | 1560       | SIM                 | <i>C. krusei</i><br><i>C. parapsilosis</i>                                          | SOF/SANAL<br>CAT     | SIM              | <i>C. parapsilosis</i>               |
| CAC      | 6714792  | MM             | ANF B          | 725        | SIM                 | <i>Candida sp</i><br><i>C. krusei</i>                                               | SNF<br>SOF/SANAL     | *                | *                                    |
| DAM      | 6527878  | LMC            | ANF B          | 355        | NÃO                 | /                                                                                   | /                    | SIM              | <i>C. lusitanae</i>                  |
| ES       | 6851740  | LMA            | *              | *          | SIM                 | <i>C. tropicalis/C. krusei/C. guilhermondii</i><br><i>C. glabrata/C. tropicalis</i> | SANAL                | SIM              | <i>C. glabrata</i>                   |
| GAM      | 3938367  | LLA            | ANF B/ITRA     | 1985       | SIM                 |                                                                                     | SANAL                | SIM              | <i>Fusarium</i>                      |
| GAR      | 6588208  | LMC            | ANF B/ITRA     | 1600       | SIM                 | <i>C. glabrata/C. albicans/Candida sp</i>                                           | SANAL/SOF            | SIM              | <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> |
| JBP      | 6753508  | LH             | ANF B          | 775        | SIM                 | <i>C. glabrata</i><br><i>C. tropicalis</i>                                          | SOF/SANAL<br>SANAL   | SIM              | <i>C. glabrata</i>                   |
| LFG      | 5649837  | AA             | ANF<br>B/FLUCO | 925/250    | SIM                 | <i>C. albicans/C. krusei/Candida sp</i>                                             | SANAL/SOF/<br>SURET  | *                | *                                    |

\* Dados não recuperados

Tabela 17: Continuação

| Paciente | Registro | Doença de base | Antifúngico | Dose total | Colonização fúngica | Microorganismo colonizante       | Local de colonização    | Infecção fúngica | Microorganismo X infecção |
|----------|----------|----------------|-------------|------------|---------------------|----------------------------------|-------------------------|------------------|---------------------------|
| LN       | 5964962  | LMC            | ANF B       | 325        | SIM                 | <i>C. albicans/Candida sp</i>    | SANAL/SOF               | NÃO              | /                         |
| LPS      | 5907613  | *              | *           | *          | SIM                 | <i>C. albicans/C. krusei</i>     | SNF/SOF                 | *                | *                         |
| MAFV     | 6368317  | LNH            | ANF B       | 275        | SIM                 | <i>C. glabrata/C. tropicalis</i> | SANAL/SOF               | NÃO              | /                         |
| MAO      | 5680736  | LMC            | ANF B       | 925        | SIM                 | <i>C. glabrata</i>               | SANAL/SOF/<br>SNF/CAT   | *                | *                         |
| MBS      | 6556932  | LMC            | ANF B       | 280        | SIM                 | <i>C. glabrata</i>               | SANAL                   | NÃO              | /                         |
| MRSC     | 5597769  | AAS            | ANF B       | 765        | SIM                 | <i>C. albicans</i>               | SOF/SANAL/<br>SNF       | SIM              | <i>C. albicans</i>        |
|          |          |                |             |            |                     | <i>C. krusei</i>                 | SOF/SANAL               |                  |                           |
|          |          |                |             |            |                     | <i>C. glabrata/Candida sp</i>    | SANAL                   |                  |                           |
| MV       | 5858016  | SMD            | ANF B       | 150        | SIM                 | <i>C. glabrata</i>               | SNF/SOF/<br>SANAL       | NÃO              | /                         |
| PS       | 5975579  | LMA            | NÃO         | /          | SIM                 | <i>C. parapsilosis</i>           | SANAL                   | NÃO              | /                         |
|          |          |                |             |            |                     | <i>C. albicans/Candida sp</i>    | SNF/SOF/<br>SANAL/SURET |                  |                           |
| RP       | 5745459  | LMC            | NÃO         | /          | SIM                 | <i>C. glabrata</i>               | SANAL/SOF/<br>SURET/SNF | NÃO              | /                         |
| RPRR     | 7003710  | LMC            | FLUCO       | *          | SIM                 | <i>C. glabrata</i>               | SOF/SANAL               | *                | *                         |

\* Dados não recuperados

**Tabela 18:** Pacientes que desenvolveram processo infeccioso por leveduras do gênero *Candida*.

| PACIENTE | MICROORGANISMO COLONIZANTE                                                        | LOCAL                                            | MICROORGANISMO INFECTANTE | ANTIFÚNGICO UTILIZADO | CIM MICROORGANISMO INFECTANTE (µg/mL) | ÓBITO/CAUSA           |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------------------------|-----------------------|
| AFO      | <i>C. krusei</i><br><i>C. parapsilosis</i>                                        | SOF/SANAL<br>CAT                                 | <i>C. krusei</i>          | ANF B                 | 0,5-1,0                               | SIM/INFECÇÃO          |
| BVB      | <i>C. krusei</i><br><i>C. parapsilosis</i><br><i>Candida sp</i>                   | SOF/SANAL<br>CAT/SURET<br>SNF                    | <i>C. parapsilosis</i>    | ANF B<br>ITRA         | 0,5-2,0<br>0,12-0,5                   | SIM/DECH              |
| JBP      | <i>C. glabrata</i><br><i>C. tropicalis</i>                                        | SANAL/SOF<br>SANAL                               | <i>C. glabrata</i>        | ANF B                 | 0,5                                   | SIM/DOENÇA<br>DE BASE |
| MRSC     | <i>C. albicans</i><br><i>C. krusei</i><br><i>C. glabrata</i><br><i>Candida sp</i> | SOF/SANAL/S<br>NF<br>SOF/SANAL<br>SANAL<br>SANAL | <i>C. albicans</i>        | ANF B                 | 0,12-2,0                              | SIM/INFECÇÃO          |



## ***5. DISCUSSÃO***

A alta mortalidade relacionada a infecções bacterianas, tem diminuído devido a administração empírica de antibióticos, enquanto que, as infecções fúngicas sistêmicas, têm se tornado importante causa de morbidade e mortalidade em pacientes imunocomprometidos, submetidos a cuidados intensivos, pós-cirúrgicos, e pacientes neutropênicos (FIDEL e cols, 1999).

As espécies de *Candida* são mais frequentemente isoladas da cavidade oral e são detectadas como colonizantes em aproximadamente 31 a 55% dos indivíduos saudáveis. Os índices de colonização aumentam de acordo com a severidade da doença e tempo de hospitalização. *C. albicans* é isolada em cerca de 70 a 80% dos pacientes infectados, enquanto que, o isolamento de outras espécies de *Candida* era pouco frequente. Entretanto, dados mais recentes, relatam um aumento no isolamento de espécies não *albicans*, especialmente *C. glabrata*, *C. tropicalis* (5 a 8%), *C. parapsilosis* e *C. krusei* (FIDEL e cols, 1999).

Neste estudo, foi possível observar algumas variações na incidência de *C. albicans* como colonizantes, com acentuado decréscimo nos anos de 1999 e 2000, que coincide com um aumento no isolamento de *C. glabrata*, assim como de *C. krusei*, no último ano avaliado. O grande número de cepas de *Candida sp*, observado no ano de 1996 pode ser creditado a dificuldades do setor de Micologia do Laboratório de Microbiologia HC-UNICAMP, em fase de implantação, no processo de identificação das leveduras até a espécie.

As cepas sem identificação de espécie nos demais anos, foram as que realmente não puderam ser identificadas por limitações da metodologia disponível (clássica e/ou automatizada) (Figura 1 e Anexo 2).

Devido às dificuldades que envolvem o diagnóstico de infecções fúngicas, muitos centros, inclusive o HC-UNICAMP, administram anfotericina B empiricamente a pacientes com neutropenia, refratária ao tratamento antimicrobiano. Com o advento do fluconazol, um triazol com excelente espectro e menos tóxico que a anfotericina B e seu uso indiscriminado como profilático em pacientes submetidos a TMO, notou-se um aumento na colonização e infecções disseminadas causadas por *C. krusei* e *C. glabrata* (WINGARD e cols, 1991, TIBALLI e cols, 1995, FAVEL e cols, 2000).

*C. glabrata* até então foi considerada uma levedura saprofítica, relativamente não patogênica, componente da microbiota de indivíduos saudáveis e raramente agente causador de infecções sérias em humanos, dependendo do local de infecção, pode ser considerada a segunda ou terceira mais comum causa de candidíase, depois de *C. albicans* ( Figura 1) (FIDEL e cols, 1999).

Assim como na literatura, neste estudo ocorreu um aumento na colonização e infecção por *C. krusei* nos últimos anos, nos pacientes submetidos a TMO, sendo este fato atribuído em parte ao uso profilático de fluconazol ( WRIGHT & WENZEL, 1997).

A colonização do trato gastrointestinal e outras regiões corpóreas, de modo geral, precedem as infecções sistêmicas. A cavidade oral serve de local de colonização para a maioria dos agentes causadores de candidíase. O número de locais colonizados, pode ser utilizado como preditivo para infecções fúngicas sistêmicas (CHANDARSEKAR e cols, 1994, EPSTEIN e cols, 1996). Assim, avaliando pacientes hematológicos, submetidos ou não a transplante de medula óssea, no período de 1996 a 2000, foi possível observar que 30,8% dos pacientes estavam colonizados por espécies de *Candida*. Foi maior o predomínio de *C. albicans* em swab de orofaringe, swab anal, swab de nasofaringe e escarro. *C. glabrata* e *C. krusei* foram mais frequentemente isoladas de swab anal e swab de orofaringe. Cepas de *C. parapsilosis* predominaram em swab de orofaringe, nasofaringe, anal e cateter, enquanto que *C. tropicalis* em swab de orofaringe, anal e nasofaringe. Esses dados podem ser observados na tabela 1 e Anexo 3.

Analisando separadamente os pacientes hematológicos que não foram submetidos ao transplante, obteve-se um índice de colonização de apenas 23,5%.

Estudos realizados com pacientes hospitalizados e submetidos a TMO, demonstram que cepas de *C. glabrata* colonizam, com maior frequência, a cavidade anal, vias urinárias e orofaringe. *C. parapsilosis* está mais frequentemente relacionada a presença de cateteres, enquanto que, *C. albicans* tem sido isolada com maior frequência de superfícies mucosas (VAZQUEZ e cols 1998, LUNEL e cols, 1999). Dados esses que englobam os resultados obtidos neste trabalho.

Segundo SABLE E DONOWITZ (1994), durante o período pré-transplante, o risco de infecções fúngicas é baixo. No período pós transplante tardio, mais de 100 dias, infecções fúngicas sistêmicas são incomuns e candidíase de orofaringe é a mais frequente neste período. No presente estudo, assim como na literatura, foi possível observar uma maior frequência na colonização por espécies de *Candida* a partir de swab de orofaringe e anal (figura 2).

Um estudo realizado por HOPPE e cols (1997) com pacientes submetidos a TMO, demonstrou que 54,7% dos pacientes apresentaram colonização fúngica nas culturas de vigilância coletadas semanalmente. Desses, 9,4% foram colonizados somente antes do TMO, 26,6% após o TMO apenas e, 18,8% em ambos os períodos. *C. albicans* foi a mais frequentemente isolada (45,7% ), seguida por *C. glabrata* (30,4%)

Neste estudo foi possível observar maior incidência de colonização de mucosa de trato digestivo por cepas de *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei* e *Candida sp*, principalmente no período pós transplante. Anexo 4 e figura 2.

Dentre as diferentes regiões corpóreas colonizadas dos 87 pacientes submetidos a TMO, nos anos de 1996 a 2000, 39,5% foi SANAL, 38,4% swab de orofaringe, 11% swab de nasofaringe, 3,2% swab uretral e 2,5% cateter. (Anexo 4 e Anexo 7).

Anteriormente ao desenvolvimento dos azóis, havia pouca necessidade clínica para os testes de suscetibilidade. O uso de drogas sistêmicas no tratamento de infecções fúngicas, como anfotericina B, introduzida nos anos 50, era relativamente simples. Com o advento da 5-flucitosina, nos anos 70 e subsequentemente dos azóis nos anos 80 e 90, a situação se tornou mais complexa (DENNING e cols, 1997).

Atualmente, o uso de antifúngicos profiláticos, tem sido cada vez mais difundido, especialmente entre pacientes transplantados, para redução da colonização e na tentativa de prevenir infecções sistêmicas. Tal procedimento porém, aumenta a necessidade de um acompanhamento do perfil de suscetibilidade das cepas isoladas, a fim de acompanhar o desenvolvimento de resistência. Deste modo, a técnica padronizada pelo NCCLS tem sido a mais difundida, embora algumas variáveis pré-analíticas ainda possam ser questionadas (ELDERE e cols, 1996).

Neste trabalho, esta foi a metodologia seguida, com uma modificação relativa à preparação do inóculo. O NCCLS preconiza a leitura em espectrofotômetro a 530 nm. Neste estudo, foi utilizada a contagem em câmara de Neubauer, com ajuste do inóculo para  $1 \times 10^3$  UFC/mL em todas as preparações. Isto foi realizado com o intuito de manter um padrão de celularidade, uma vez que as células das diferentes espécies de *Candida* possuem tamanhos diferentes. Por exemplo, os blastoconídios de *C. glabrata*, que variam de 1 a  $4 \mu\text{g/mL}$  sendo menores que os de *C. albicans*, variam de 4 a  $6 \mu\text{g/mL}$  (FIDEL e cols, 1999).

Deste modo, foram realizados testes de suscetibilidade para 109 cepas isoladas como colonizantes e/ou patógenos de 21 pacientes. Nas tabelas de 2 a 5 estão relatados todos os resultados de CIM e CFM para as 4 drogas avaliadas para todas as cepas. Não foi possível observar aumento nítido de resistência das cepas da mesma espécie, isoladas do mesmo local ao longo do tempo (Anexo 6).

A falha clínica na resposta a terapia antifúngica, pode ser o resultado da resistência microbiológica (intrínseca ou desenvolvida durante a terapia), ou resistência clínica (relacionada com fatores do hospedeiro, resposta imune e fatores farmacocinéticos) (ESPINEL-INGROFF, 1997).

Do ponto de vista clínico, cepas consideradas resistentes microbiologicamente, podem responder perfeitamente a um tratamento, pois a concentração do fármaco no local da infecção pode ser muito mais elevada que a CIM daquele microrganismo (TUDELA e cols, 2001).

*C. albicans*, que tem sido o patógeno dominante nas infecções fúngicas, é comumente sensível às drogas disponíveis. Por sua vez algumas espécies apresentam resistência intrínseca, não dependente da exposição a droga. Por exemplo *C. krusei*, que possui CIM bastante alta para fluconazol. Similarmente, a CIM frente ao fluconazol para *C. glabrata* pode ser associada com suscetibilidade intermediária ou resistência, dependendo da origem do isolado. Mesmo que inicialmente sensível ao fluconazol, pode rapidamente se tornar resistente a esse agente durante a terapia. Falha clínica associado com desenvolvimento de resistência a anfotericina B é principalmente limitado a cepas de *C. lusitanae* (DENNING e cols, 1997, FAVEL e cols, 2000).

Do ponto de vista microbiológico uma cepa é resistente a um antimicrobiano quando a CIM é mais elevada que o habitual para aquela determinada espécie. Para definir a CIM habitual, é necessário realizar teste de suscetibilidade e determinar qual é a distribuição das CIM e a moda (valor que se observa o maior número de vezes) (TUDELA e cols, 2001).

Nas figuras de 3, 4 e 6, podemos observar, para anfotericina B, fluconazol e itraconazol, a concentração sérica atingida por doses usuais de droga e, conseqüentemente, o limite da resistência clínica. Nestes mesmos gráficos é possível determinar a CIM referente à resistência microbiológica que para *C. albicans* é, >1µg/mL para anfotericina B, >0,5µg/mL para fluconazol, de 0,25 e >1µg/mL para cetoconazol e >0,06µg/mL para itraconazol. Para *C. glabrata*, esses valores foram >0,5µg/mL anfotericina B, de 0,25 e >1µg/ml para cetoconazol, de 0,06, 2,0 e 8,0µg/mL para itraconazol. Não foi possível observar os dados para fluconazol. Para *C. krusei* os valores foram >1µg/ml para anfotericina B, >64µg/ml para fluconazol, >0,25µg/ml para cetoconazol, >0,5 e 8,0µg/ml para itraconazol. Para *C. parapsilosis*, esses valores foram >0,5µg/ml para anfotericina B, >1µg/ml para fluconazol, >0,06µg/ml para cetoconazol e >0,5 e 8,0µg/ml para itraconazol.

A suscetibilidade “*in vitro*” para diferentes espécies de *Candida* frente a anfotericina B, fluconazol, itraconazol e cetoconazol, tem sido estudada por muitos investigadores. O largo valor obtido para a maioria das espécies apresentam uma variedade na resposta “*in vitro*” para as drogas mais comuns usadas nas instituições médicas. Segundo a literatura, a CIM de anfotericina B frente a *C. albicans* varia de 0,06 a 4µg/mL, para fluconazol, de 0,03 a 128µg/mL, para cetoconazol, de 0,03 a 32µg/mL e para itraconazol de 0,03 a 16µg/mL. A CIM para anfotericina B frente a *C. glabrata* varia de 0,25 a 4µg/mL, para flucoanzol de 0,12 a 32µg/mL, para cetoconazol de 8 a 32µg/ml e para itraconazol de 0,12 a 32µg/mL. A CIM para anfotericina B frente *C. krusei* varia de 1 a 4µg/mL, para fluconazol de 0,12 a 64µg/mL, para cetoconazol de 8 a 32µg/mL e para itraconazol de 0,03 a 8µg/mL. A CIM para anfotericina B, frente a *C parapsilosis*, varia de 0,03 a 8µg/mL, para fluconazol de 0,03 a 2µg/mL, para cetoconazol de 0,03 a 1µg/mL e

para itraconazol de 0,03 a 0,5µg/mL (SIMOR e cols, 1997, TORTORANO e cols, 1998 MARTIN-MAZUELO e cols, 1999, RESENDE e cols, 1999, FAVELL e cols, 2000).

De modo geral, os valores de CIM obtidos neste estudo ( tabelas 6,7,8 e 9) estão de acordo com relatados pelos autores acima. No entanto, não foi possível obter na literatura dados de CFM para comparação.

A correlação clínica dos testes de suscetibilidade, ainda é um dos maiores problemas desta metodologia.

Para os pacientes imunodeprimidos, o ideal seria que a CIM e CFM fossem iguais, o que pode ser observado para anfotericina B, uma droga fungicida. Para as demais, são extremamente grandes as variações observadas entre CIM e CFM, ficando a CFM, quando detectada, muito acima da concentração sérica. Fato explicado pela ação fungistática destes antifúngicos (Figuras de 7 a 10).

Na tentativa de estabelecer um parâmetro para interpretação dos testes de suscetibilidade, REX e cols (1997), propuseram os seguintes valores de corte, os quais, até o presente, são bem estabelecidos apenas para candidíase de orofaringe associada a AIDS. Para fluconazol um microrganismo com CIM de 8µg/ml, é considerado sensível, entre 16 e 32µg/ml sensível-dose-dependente e, 64µg/ml, é considerado resistente Para itraconazol, CIM 0,12µg/ml, indica sensibilidade, entre 0,25-0,5µg/ml sensível-dose-dependente e 1µg/ml resistente.

Aplicando esta proposta para todas as cepas avaliadas (tabela 10 e 11), temos que, frente a fluconazol, 94% das cepas de *C. krusei* e 46,8% das de *C. glabrata* podem ser consideradas resistentes. Cem por cento das cepas de *C. lusitaniae* e 66,7% das de *C. tropicalis* são SDD.

Frente a itraconazol, 72,3% das cepas de *C. glabrata* e 29,4% das de *C. krusei* podem ser consideradas resistentes. Cinquenta por cento das cepas de *C. lusitaniae* e 47% de *C. krusei* são SDD.

Com relação a fluconazol e itraconazol, segundo REX e cols (2000), *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. parapsilosis*, são consideradas sensíveis para ambas as drogas. *C. glabrata* pode ser SDD ou resistente para ambas as drogas. *C. krusei* geralmente é R a fluconazol e SDD a itraconazol.

De acordo com a literatura frente a anfotericina B, aproximadamente 94% das espécies de *Candida* são inibidas numa concentração 1µg/ml. Entretanto *C. lusitanae* tem frequentemente demonstrado resistência clínica a esta droga, sendo inibidas a concentrações bem maiores que 1µg/ml (PFALLER 200, REX e cols, 2000).

Deste modo, classificamos as cepas estudadas, frente a anfoterina B em sensíveis e resistentes, de acordo com a tabela 12. Apenas 29,4% das cepas de *C. krusei*, podem ser consideradas resistentes sendo as demais consideradas 100% sensíveis.

Utilizando os métodos de Kruskal-Wallis e Mann Whitney (CONOVER, 1971, FLEISS, 1981), os dados de CIM puderam ser avaliados levando-se em consideração as diferentes espécies e os antifúngicos avaliados (Figuras 3 a 6 e Tabelas 13 a 16).

Na avaliação geral de Kruskal-Wallis, foi possível observar diferenças estatisticamente significativas entre as CIM de todas as espécies para todas as drogas. Deste modo, é importante uma identificação adequada das diferentes espécies *Candida*.

Pelo método de Mann Whitney, onde foram comparadas as espécies de 2 a 2 frente a cada uma das drogas avaliadas, as diferenças significativas foram observadas, para anfotericina B, quando foram comparadas *C. krusei* e *C. glabrata* ( $p=0,001$ ), *C. glabrata* e *C. albicans* ( $p=0,032$ ), e outras e *C. krusei*. Para fluconazol e itraconazol todas as comparações de CIM, apontaram diferenças significativas. Para cetoconazol, apenas as CIM obtidas para as cepas de *C. glabrata* e *C. krusei* não são estatisticamente diferentes ( $p= 0,6049$ ).

Na literatura não há dados relatados para comparação destes dados obtidos.

Até recentemente, era proposto que a candidemia ocorria quase que exclusivamente por autoinfecção resultante de colonização do microrganismo no trato gastrointestinal. A viabilidade de métodos de tipagem molecular tem confirmado esta hipótese. Entretanto, vários relatos demonstram a grande importância de infecções de origem exógena em paciente hospitalizados. Um estudo realizado por VOSS e cols (1994), usando método REAG (restriction endonuclease analysis of genomic DNA), demonstrou idêntica colonização e infecção na maioria dos pacientes analisados (84%). REAGAN e cols (1990) encontraram uma frequência ainda maior de colonização e infecção entre pacientes hematológicos e submetidos a transplante de medula óssea (94%).

Em relação aos pacientes, cujas cepas foram submetidas ao teste de suscetibilidade, foram coletados os dados disponíveis, na tentativa de correlacionar microrganismos colonizantes e possíveis agentes causais de infecção sistêmica (tabela 17).

Na tabela 18 é possível observar que houve infecção causada por microrganismos de mesmo gênero e espécie que o colonizante nos pacientes AFO, BVB, JBP e MRSC. Os pacientes AFO, JBP, possuíam 2 locais colonizados pelo mesmo microrganismo. Por sua vez, o paciente BVB, possuía 2 locais colonizados por *C. krusei* e, 2 locais colonizados por *C. parapsilosis*, no entanto, o processo infeccioso ocorreu apenas por *C. parapsilosis*, também detectada no cateter. Já o paciente MRSC, possuía 2 locais colonizados por *C. krusei* e 3 locais colonizados por *C. albicans*, sendo a *C. albicans* a responsável pela infecção.

Para que possa ser comparada a ocorrência da infecção pela cepa colonizante, seria necessário realizar uma avaliação molecular de ambas as cepas (LEVIN e cols, 1998), que pretende-se realizar, para a complementação do trabalho.

Embora tenham sido avaliados os dados referentes aos antifúngicos utilizados no tratamento (tabela 18), não foi possível correlacionar as baixas CIM obtidas e sucesso ou falha terapêutica, por dificuldade de recuperação dos dados.

Um estudo prospectivo, com acompanhamento do tratamento pela avaliação da CIM, seria mais adequado e ofereceria resultados promissores.



## ***6. CONCLUSÕES***

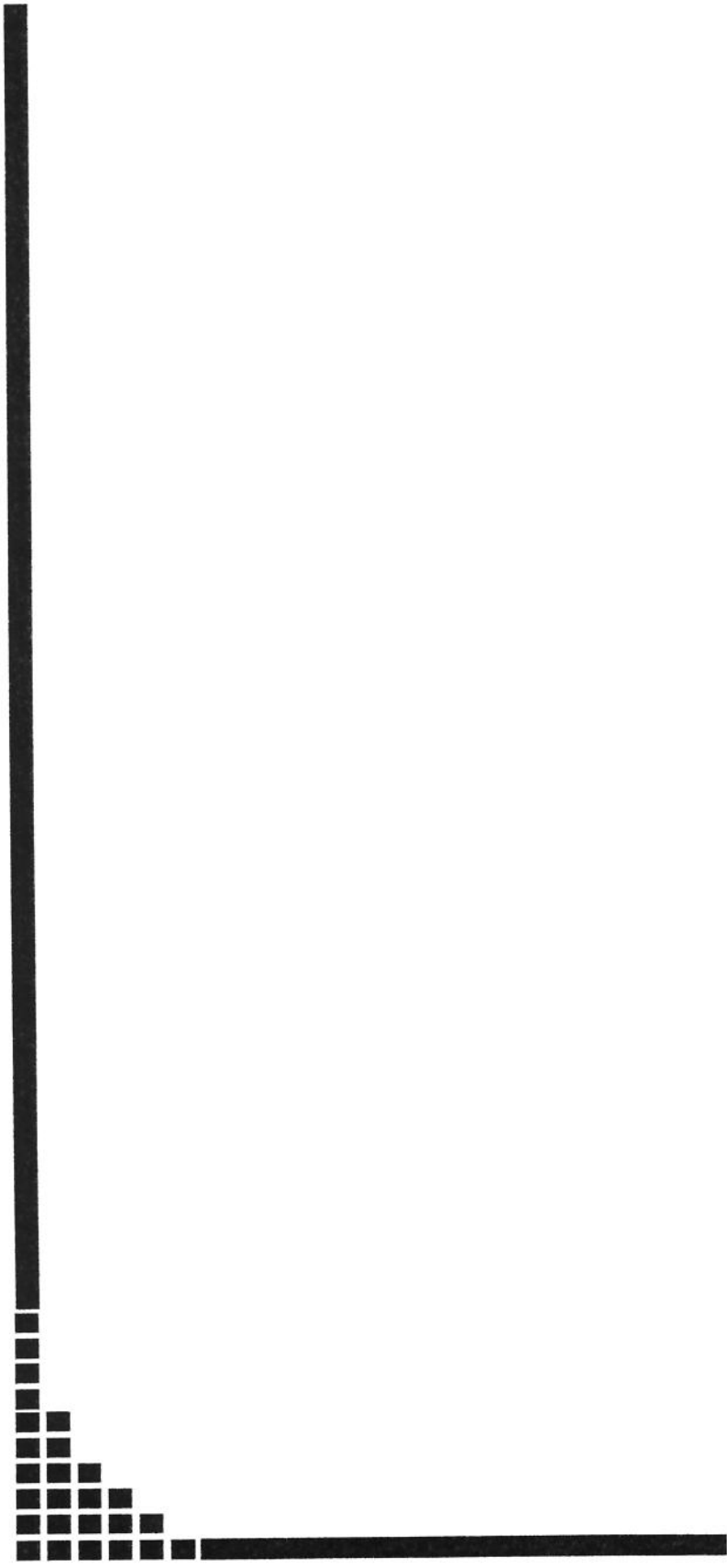
Avaliando os dados obtidos neste trabalho, pode-se concluir que:

- A partir dos dados retrospectivos levantados, de modo geral, *C. albicans* foi a espécie mais frequentemente isolada. Houve um aumento do número de isolados de *C. glabrata* nos dois últimos anos, e *C. krusei* no último ano, provavelmente resultante do uso profilático de fluconazol
- De modo geral, as diferentes espécies de *Candida* foram mais frequentemente isoladas a partir de swab de orofaringe, nasofaringe, anal, e escarro. Em particular, devido as suas características peculiares, *C. parapsilosis* foi a espécie mais frequente em isolamento a partir de cateteres.
- Avaliando as culturas de vigilância realizadas para os pacientes submetidos a TMO, foi possível perceber que, a colonização por espécies de *Candida* foi maior no período pós transplante, mostrando que esses pacientes permanecem suscetíveis a colonização e/ou infecção fúngica durante vários meses após o procedimento.
- Dentre as espécies de *Candida* avaliadas, a maioria mostrou-se bastante sensível a anfotericina B. As exceções foram as cepas de *C. krusei*, onde 29% das mesmas, mostraram-se resistentes.
- Com relação ao fluconazol, as cepas de *C. albicans* e *C. parapsilosis* foram consideradas sensíveis. As cepas de *C. glabrata* foram sensíveis (23,4%), sensível-dose-dependente (29,8%) e resistente (46,8%). As cepas de *C. krusei*, com exceção de uma cepa considerada sensível-dose-dependente, as demais mostraram-se resistentes.
- Frente ao itraconazol as cepas de *C. glabrata* e *C. krusei*, apresentaram respectivamente 72,3% e 29,4% de resistência. As demais cepas e outras espécies foram sensíveis e sensível-dose-dependente.
- Uma vez que, ainda não há relatos de estabelecimento de ponto de corte para cetoconazol, não foi possível classificar as cepas avaliadas em sensíveis ou resistentes.

- Foi possível observar diferenças estatisticamente significativas entre as CIM obtidas para as diferentes espécies avaliadas, o que reforça a necessidade de identificação adequada das *Candidas* não *albicans* até a espécie.

- Comparando as espécies colonizantes e os agentes causais de infecção nos pacientes avaliados, foi possível observar várias coincidências. No entanto, para ratificar o envolvimento do agente colonizante no processo infeccioso, é necessário uma avaliação molecular, que deverá ser realizada para complementação do trabalho.

- Embora tenham sido avaliadas as CIM dos agentes infectantes e recuperados os dados referentes aos antifúngicos utilizados no tratamento, não foi possível determinar se houve ou não sucesso terapêutico. Foi possível observar que pacientes que desenvolveram processo infeccioso foram a óbito, entretanto não foi possível constatar a causa. UM estudo prospectivo seria mais adequado, para uma avaliação mais eficiente.



## ***7. SUMMARY***

Opportunistic infections caused by *Candida* species have increased substantially over the past 10 to 15 years, becoming a major problem in patients with hematologic malignancies and bone marrow transplant recipients.

In this work we performed a retrospective study at HC- UNICAMP in order to evaluate the frequency of *Candida* species as colonizing microorganisms and/or pathogens in the Hematology and Bone Marrow Transplant Units; selected microorganisms strains to submit to antifungal susceptibility tests with the drugs commonly prescribed in these units and evaluate the possibility of observe correlation between in vitro data and clinical outcome.

Evaluating colonizing *Candida* species isolated from hematological patients, submitted or not to bone marrow transplant between 1996 and 2000, we observed predominance of *Candida albicans* in oral, nasal and rectal swabs, and sputum. *C. glabrata* and *C. krusei* were more frequently isolated from oral and nasal swabs and catheter.

Antifungal susceptibility testing were performed by the NCCLS microdilution method, and was possible to observe that 94% of *C. krusei* and 46.8% of *C. glabrata* strains presented resistance to fluconazole. For itraconazole, 72.3% of *C. glabrata* and 24,9% of *C. krusei* strains were resistant, and the other strains were susceptible or susceptible-dose-dependent. Evaluating amphotericin B, 29% of the *C. krusei* strains could be considered resistant and all the other strains were susceptible.

In this study was possible to identify some coincidences between colonizing microorganism and infection causative agent. However, to certificate that the infection occurred by the same strain, it will be necessary a molecular evaluation. We also evaluated the MICs of both strains (colonizing and infection causative agent) and therapeutic records were reviewed, but it was impossible to verify e therapeutic performance.



## ***8.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

- BAUER AW; KIRBY WMM; SHERRIS JC; TURCK M - Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disc method. **Am J Clin Pathol**, **45**: 493-96, 1966.
- BOSSCHE VH; DROMER F; IMPROVIS I; CHIU ML; REX JH; SANGULARDS D – Antifungal Drug Resistance in Pathogenic Fungi. **Med Mycol** **36**: 119-28, 1998.
- BRANCHINI ML; PFALLER MA; CHALBERG JR; FREMPONG T; ISEMBERG HD – Genotypic Variation and Slime Production Among Blood and Catheter Isolates of *Candida parapsilosis*. **J Clin Microbiol** **32(2)**: 452-56, 1994.
- CESARO S; ROSSETTI F; PERILONGO G; ROSSI L; ZANESCO L; Fluconazole Prophylaxis and Candida Fungemia in Neutropenic Children with Malignancies. **Haematologica**, **78(4)**: 249-51, 1993.
- CHANDRASEKAR PH; GATNY CM; AND THE BONE MARROW TRANSPLANT TEAM - The Effect of Fluconazole Prophylaxis on Fungal Colonization in Neutropenic cancer patients. **J Ant Chemother** **33**: 309-18, 1994.
- CHRISTINE L & TERREL CL – Antifungal agents: Part II – The Azoles. **Mayo Clin Proc** **74**: 78-100, 1999.
- COLOMBO AL; NUCCI M; SALOMÃO R; BRANCHINNI MLM; RICHTMANN R; DEROSI A; WEY SB – High Rate of Non-*albicans* Candidemia in Brazilian Tertiary Care Hospitals. **Diagn Microbiol Infect Dis** **34**: 1281-286, 1999.
- CONOVER WJ – **Practical Nonparametric Statistics**. New Yorque. Jhon Willey & Sons Inc, 1971.
- DENNING DW; EVANS EG; KIBBLER CC; RICHARDSON MD; ROBERTS MM; ROGERS TR; WARNOCK DW; WARREN RE - Guidelines for the Investigation of Invasive Fungal Infections in Haematological Malignancy and Solid Organ Transplantation. British Society for Medical Mycology. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis** **16(6)**: 424-36, 1997.

- DYKEWICZ CA & KAPLAN JE – Guidelines for Preventing Opportunistic Infections Among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. **MMWR 49(RR-10):** 1-128, 2000.
- ELEWSKI BE; OHIO C; Mechanisms of Action of Systemic Antifungal Agents. **J Am Acad Dermatol 28:** 28-34, 1993.
- EPSTEIN JB; RANSIER A; LUNN R; CHIN E; JACOBSON JJ; REECE D; ARBOR A – Prophylaxis of Candidiasis in Patients with Leukemia and Bone Marrow Transplant. **Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod 81:** 291-6, 1996.
- ESPINEL-INGROFF A – Clinical Relevance of Antifungal Resistance. **Infect Dis Clin North Am 11(4):**929-44, 1997.
- ESPINEL-INGROFF A; MOORE LS; GALGANI JN – Evaluation of 80% Inhibition Standards for the Determination of Fluconazole Minimum Inhibitory Concentration in Three Laboratories. **Diagn Microbiol Infect Dis 20:** 81-86, 1994.
- FAVEL A; CHASTIN C; THOMET AL; REGLI P; MICHEL-NGUYEN A; PENAUD A – Evaluation of the E Test for Antifungal Susceptibility Testing of *Candida glabrata*. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis 19:**146-148, 2000.
- FERRA C; DORBBELING BN; HOLLIS RJ; PFALLER MA; LEE CK; GLINGRICH RD – *Candida tropicalis* Vertebral Osteomyelitis: A Late Sequela of Fungemia. **Clin Infect Dis 19:** 697-703, 1994.
- FIDEL PL JR; VAZQUEZ JÁ; SOBEL JD - *Candida glabrata*: Review of Epidemiology, Pathogenesis, and Clinical Disease with Comparison to *C. albicans*. **Clin Microbiol Rev 12(1):** 80-96, 1999.
- FLEISS JL – **Statistical Methods for Rates and Proportions**. 2<sup>o</sup> Ed, New Yorque, John Wiley & Sons Inc, 1981.
- GARNER JS; JARVIS WR; EMORI TG; HORAN TC; HUGHES JM;- CDC Definitions for Nosocomial Infections, 1998. **Am J Infect Control 16:** 128-40, 1998.

- GIANINNI MA; PETERSON T; PATRICK CC – Fungal Susceptibility Testing. **Pediatr Infect Dis J** 18: 1019-22, 1999.
- GUIOTT HFL; FURTH RV; Selective Decontamination in Bone Marrow Transplant Recipients. **Epidemiol Infect** 109(3): 349-60, 1992.
- HACEK DM; NOSKIN GA, TRAKAS K; PETERSON LR – Initial Use of a Broth Microdilution Method Suitable for In Vitro Testing of Fungal Isolates in a Clinical Microbiology Laboratory. **J Clin Microbiol** 33(7): 1884-89, 1995.
- HOPPE JE; KLAUSNER M; KLINGEBIEL T; Niethammer d – Retrospective Analysis of Yeast Colonization and Infections in Pediatric Bone Marrow Transplant Recipients. **Mycoses** 40: 47-54, 1997.
- HOPPE JE; KLINGERBIEL T; NIETHAMMER D – Orointestinal Yeast Colonization of Paediatric Bone Marrow Transplant Recipients: Surveillance by Quantitative Culture and Serology. **Mycoses** 38: 51-57, 1995.
- HOVI L; PIHKALA UMS; VETTENRANTA K; SAXEN H – Invasive Fungal Infections in Pediatric Bone Marrow Transplant recipients: Single Center Experience of 10 Years. **Bone Marrow Transplant** 26: 999-1004, 2000.
- JR FIDEL PL; VAZQUEZ JA; SOBEL JD – *Candida glabrata*: Reviw of Epidemiology, Pathogenesis, and Clinical Disease with Comparison to *C. albicans*. **J Clin Microbiol** 12(1): 80-96, 1999.
- KANDA Y; YAMAMOTO R; CHIZUKA A; HAMAKI T; SUGURO M; ARAI C; MATSUYAMA T; TAKEZAKO N; MIWA A; KERN W; KAMI M; AKIAMA H; HIRAI H; TOGAWA A – Prophylactic Action of Oral Fluconazole Against Fungal Infection in Neutropenic Patients. **Cancer** 89(7): 1611-25, 2000.
- KLEPSE ME; LEWIS RE; PFALLER MA – Therapy of *Candida* Infections: susceptibility Testing Resistance, and Therapeutic Options. **Ann Pharmacother** 32: 353-61, 1998.

- KONEMAM EW; ALLEN DS; DOWELL VR JR, SOMMERS HM – **Diagnóstico Microbiológico- Texto e Atlas Colorido**. 2<sup>o</sup> Ed. São Paulo, Medicina Panamericana, 1993.
- LACAZ CS & MACHADO CM – **Oportunismo Microbiano e de Neoplasias na Medicina Contemporânea**. São Paulo. Fundo Editorial BYK, 2000.
- LARONE DV – **Medically Important Fungi: a Guide to Identification**. 3<sup>rd</sup> Ed, Washington, American Society for Microbiology, 1995.
- LEVIN AS; COSTA SF; MUSSI NS; BASSO M; SINTO SL; 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 Healthcare Workers. **Diagn Microbiol Infect Dis** 30(4): 243-49, 1998.
- LORTTHOLARY O; DUPONT B – Antifungal Prophylaxis During Neutropenia and Immunodeficiency. **Clin Microbiol Rev** 10(3): 477-504, 1997.
- LUNEL FMV; MEIS JFGM; VOSS A – Nosocomial Fungal Infections: Candidemia. **Diagn Microbiol Infect Dis** 34: 213-20, 1999.
- MARR KA; SEIDEL K; WHITE TC; BOWDEN RA – Candidemia in Allogeneic Blood and Marrow Transplant Recipients: Evolution of Risk Factors After the Adoption of Prophylactic Fluconazole. **J Infect Dis** 181: 309-16, 2000.
- MARTÍN-MAZUELOS E – A Comparative Evaluation of Etest and Broth Microdilution Methods for Fluconazole and Itraconazole Susceptibility Testing of *Candida*. **J Ant Chemother** (43): 477-81, 1999.
- MOMIM F; CHANDRASEKAR PH – Antimicrobial Prophylaxis in Bone Marrow Transplantation. **Ann Intern Med** 123: 205-15, 1995.
- MURRAY PR – **Manual of Clinical Microbiology**. 7<sup>rd</sup>Ed, Washington, American Society for Microbiology, 1999.

- NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL OF LABORATORY STANDARD-  
Reference Method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeast;  
approved standard, document M27-A, 1997.
- PFALLER MA - Antifungal Susceptibility Testing: Progress and Future Developments.  
**Braz J Infect Dis 4(2): 55-60, 2000.**
- PFALLER MA – Epidemiology of Nosocomial Candidiasis: The Importance of Molecular  
Typing. **Braz J Infect Dis 4(4): 161-67, 2000.**
- PFALLER MA; REX JH; RINALDI MG – Antifungal Susceptibility Testing: Technical  
Advances and Potential Clinical Applications. **Clin Infect Dis 24: 776-84, 1997.**
- POSTERARO B; ROMANO L; SANGUINETTI M; MASUCCI L; MORACE G; FADDA  
G. Commercial Systems for Fluconazole Susceptibility Testing of Yeasts:  
Comparison with the Broth Microdilution Method. **Diagn Microbiol Infect Dis 38:**  
29-36, 2000.
- RESENDE JCP; RESENDE MA – *In Vitro* Antifungal Susceptibility of Clinical Isolates of  
*Candida spp* from Hospitalized Patients. **Mycoses 42: 641-44, 1999.**
- REVANKAR SG; KIRKPATRICK WR; McATEE RK; FOTHERGILL WA; REDDING  
SW; RINALDIMG; PATTERSON TF – Interpretation of Trailing Endpoints in  
Antifungal Susceptibility Testing by the National Committee for Clinical Laboratory  
Standards Method. **J Clin Microbiol 36(1): 153-56, 1998.**
- REX JH; PFALLER MA; GALGANI JN; BARTLETT MS; ESPINEL-INGROFF A;  
ODDS FC; RINALDI MG; WALSH TJ; BARRY AL – Development of Interpretive  
Breakpoints for Antifungal Susceptibility Testing: Conceptual Framework and  
Analysis of In Vitro-In Vivo Correlation Data for Fluconazole, Itraconazole, and  
*Candida* Infections. **Clin Infect Dis (24): 235-47, 1996.**
- REX JH; PFALLER MA; RINALDI MG; POLAK A; GALGANI JN – Antifungal  
Susceptibility Testing. **Clin Microbiol Rev 6(4): 367-81, 1993.**

- REX JH; WALSH TJ; SOBEL JD; FILLER SC; PAPPAS PG; DISMUKES WE; EDWARDS JE – Practice Guidelines for the Treatment of Candidiasis. **Clin Infect Dis** 30: 662-78, 2000.
- RICHARDSON MD & KOKKI MH – Diagnosis and Prevention of Fungal Infection in the Immunocompromised Patient. **Blood Rev** 12(4): 241-54, 1998.
- ROCCO RT; REINERT ES; SIMMS HH. Effects of Fluconazole Administration in Critically Ill Patients (Analysis of Bacterial and Fungal Resistance). **Arch Surg** 135: 160-65, 2000.
- SABLE CA & DONOWITZ GR – Infection in Bone Marrow Transplant Recipients. **Clin Infect Dis** 18: 273-84, 1994.
- SCHIMID J; HUNTER PR; WHITE GC; NAND AK; CANNON RD – Physiological Traits Associated with Success of *Candida albicans* Strain as Commensal Colonizers and Pathogens. **J Clin Microbiol** 33(11): 2920-26, 1995.
- SHEEHAN DJ; HITCHOCK CA; SIBLEY CM – Current and Emerging Azole Antifungal Agents. **Clin Microbiol Rev** 12 (1): 40-79, 1999.
- SIDRIM JJC; MOREIRA JLB – **Fundamentos Clínicos e Laboratoriais da Micologia Médica**. 1ª Ed, Rio de Janeiro, Guanabara, 1999.
- SIMOR AE; GOSWELL G; LOUIE L; LEE M; LOUIE M – Antifungal Susceptibility Testing of Yeast Isolates from Blood Cultures By Microbroth Dilution and Etest. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis** (16): 693-97, 1997.
- SLAVIN MA; OSBORNE B; ADAMS R; LEVENSTEIN MJ; SCHOCH HG; FELDMAN AR; MEYERS JD; BOWDEN RA – Efficacy and Safety of Fluconazole Prophylaxis for Fungal Infections After Marrow Transplantation – A Prospective, Randomized, Double-Blind Study. **J Infect Dis** 171: 1545-52, 1995
- SUGAR AM – Empiric treatment of Fungal Infections in the Neutropenic Host. **Arch Inter Med** 150: 2258-64, 1990.

- TIBALLI RN; ZARINS LT; XIAOGANG HE; KAUFFMAN CA - *Torulopsis glabrata*: Azoles Susceptibilities by Microdilution Colorimetric and Macrodilution Broth Assays. **J Clin Microbiol** **33(10)**: 2612-15, 1995.
- TOLLEMAR J; GROSS N; DOLGIRAS N; JARSTRAND C; RINGDÉN O; HAMMARSTROM L – Fungal Prophylaxis by Reduction of fungal Colonization by Oral Administration of Bovine Anti-*Candida* Antibodies in Bone Marrow Transplant Recipients. **Bone Marrow Transplantation** **23**: 283-90, 1999.
- TORNATORE MA; NOSKIN GA; HACEK DM; OBIAS AA; PETERSON LR – Effects of Incubation Time and Buffer Concentration on “*In Vitro*” Activities of Antifungal Agents against *Candida albicans*. **J Clin Microbiol** **35(6)**: 1473-76, 1997.
- TORTORANO AM; V MA; BARCHIESI F; ARZENI D; RIGONI AL; COGLIATI M; COMPAGNUCCI P; SCALISE G - Comparison of Three Methods for Testing Azole Susceptibilities of *Candida albicans* Strains Isolated Sequentially from Oral Cavities of AIDS Patients **J Clin Microbiol** **36(6)**: 1578-1583, 1998.
- TRABASSO P – Estudo Clínico - Epidemiológico das Infecções Fúngicas em Receptores de Transplante de Medula Óssea no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas – **Tese de Doutorado da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**, Campinas, SP, 20001.
- TUDELA JLR; RODERO L; ESTRELLA MC; CÓRDOBA S – III Curso Hispano-Argentino de Micología Médica. Determinación de la Resistencia a los Antifungicos en el Laboratorio – 2001.
- UZUM O & ANAISSIE EJ – Antifungal Profilaxis in Patients with Hematologic Malignancies: A Reappraisal. **Blood** **86(6)**: 2063-72, 1995.
- VAZQUEZ JÁ; DEMBRY LM; SANCHEZ V; VAZQUEZ MA; SOBEL JD; DMUCHOWSKI C; ZERVOS M – Nosocomial *Candida glabrata* Colonization: na Epidemiologic Study. **J Clin Microbiol** **36( 2)**: 421-26, 1998.

- VOSS A; HOLLIS RJ; PFALLER MA; WENZEL RP; DOEBBELING BN – Investigation of the Sequence of Colonization and Candidemia in Nonneutropenic Patients. **J Clin Microbiol** 32(4): 975-80, 1994.
- WALSH TJ & PIZZO PA – Nosocomial fungal Infections: A classification for Hospital Acquired Fungal Infections and Mycosis Arising from Endogenous Flora or Reactivation. **Ann Rev Microbiol** 42: 517-45, 1998.
- WALTER EA & BOWDEN RA – Infection in the Bone Marrow Transplant Recipient. **Infect Dis Clin North Am** 9(4): 823-47, 1995.
- WEINSTEIN MP; TOWNS ML; QUERTEY SM; MIRRET S; REIMER LG; PARMIGIANI G; BARTH RELLER L - The Clinical Significance of Positive Blood Cultures in the 1990s: a Prospective Comprehensive Evaluation of the Microbiology, Epidemiology and Outcome of Bacteremia and Fungemia in Adults. **Clin Infect Dis** 24: 584-602, 1997.
- WINGARD JR; MERZ WG; RINALDI MG; JHONSON TR; KARP JE, SARAL R – Increase in *Candida krusei* Infection Among Patients With Bone Marrow Transplant and Neutropenia Treated Prophylactically with Fluconazole. **N Engl Med** 325(18): 1274-77, 1991.
- WOLFF SN; FAY J; STEVENS D; HERZIG RH, POHLMAN B; BOLWELL B, LYNCH J, ERICSON S; FREYTES CO; LeMAISTRE F; COLLINS R; PINEIRO L; GREER J; STEIN R; GOODMAN AS; DUMMER S – Fluconazole vs Low-Dose Amphotericin B for the Prevention of Fungal Infections in Patients Undergoing Bone Marrow Transplantation: a Study of the North American Marrow Transplant Group. **Bone Marrow Transplantation** 25: 853-59, 2000.
- WRIGHT WL; WENZEL RP - Nosocomial *Candida* – Epidemiology, Transmission and Prevention. **Infect Dis Clin North Am** 11(2): 411-25, 1997.
- YOON AS; VAZQUEZ JÁ; STEFFAN PE; SOBEL JD; AKINS RA – High-Frequency, In Vitro Reversible Switching of *Candida lusitanae* Clinical Isolates from Amphotericin B Susceptibility to Resistance. **Antimicrob Agents Chemother** 43(4): 836-45, 1999.

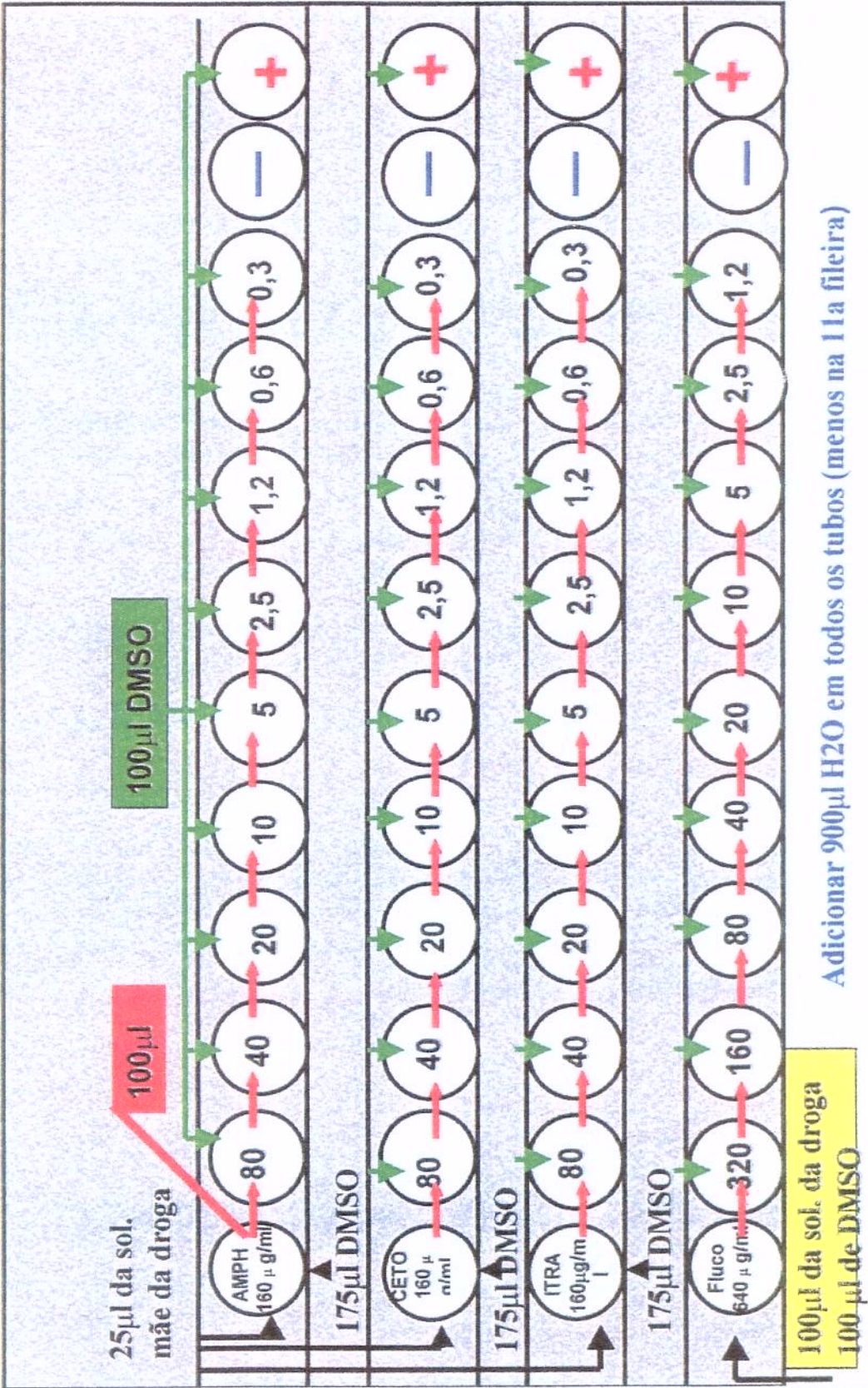
YUEN KY; WOO PC; IP MS; LIANG RH; CHIU EK; SIAU H; HO PL; CHEN FF;  
CHAN TK – **Stage-Specific** Manifestation of Mold Infections in Bone Marrow  
Transplant Recipients: Risk Factors and Clinical Significance of Positive  
Concentrated Smears. **Clin Infect Dis** 25(1): 37-42, 1997.

ZAITS C; IPHIS C; MARQUES AS; RUIZ LRB; SOUZA VM – *Compêndio de Micologia  
Médica*. Rio de Janeiro. Editora Médica e Científica, 1998.



## ***9. ANEXOS***

Anexo I: Preparação detalhada da placa de diluição



## Anexo 2

Prevalência das diferentes espécies de *Candida* isoladas como colonizantes e/ou patógenos a partir de espécimes clínicos de pacientes hematológicos e submetidos a TMO no período de 1996 a 2000

| Espécies                | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | %    | Total |
|-------------------------|------|------|------|------|------|------|-------|
| <i>C.albicans</i>       | 8    | 18   | 69   | 11   | 26   | 33,6 | 132   |
| <i>C.glabrata</i>       | 7    | 10   | 3    | 24   | 36   | 20,4 | 80    |
| <i>C.guilliermondii</i> | 2    | 1    | 0    | 1    | 1    | 1,2  | 5     |
| <i>C.krusei</i>         | 2    | 9    | 11   | 2    | 19   | 10,9 | 43    |
| <i>C.parapsilosis</i>   | 1    | 5    | 11   | 6    | 4    | 6,9  | 27    |
| <i>C.rugosa</i>         | 2    | 0    | 1    | 0    | 0    | 0,7  | 3     |
| <i>C.tropicalis</i>     | 2    | 0    | 2    | 4    | 6    | 3,7  | 14    |
| <i>Candida sp</i>       | 40   | 8    | 30   | 9    | 1    | 22,4 | 88    |
| <i>C.lambica</i>        | 0    | 0    | 0    | 0    | 1    | 0,2  | 1     |
| <b>Total</b>            | 64   | 51   | 127  | 57   | 94   |      | 393   |

**Anexo 3a: Dados de coleta e isolamento de leveduras do gênero *Candida* a partir de espécimes clínicos coletados de pacientes das Unidades de Hematologia e TMO HC-UNICAMP no ano de 1996.**

| PACIENTE | REGISTRO | DATA     | Nº ROTINA | MATERIAL CLÍNICO | MICROORGANISMO ISOLADO   | CLÍNICA |
|----------|----------|----------|-----------|------------------|--------------------------|---------|
| AFG      | 5014515  | 15/01/96 | 35        | SANAL            | <i>Candida sp</i>        | TMO     |
| APS      | 5228821  | 27/08/96 | 2407      | SOF              | <i>C. albicans</i>       | TMO     |
| CBB      | 4027161  | 22/10/96 | 3093      | SNF              | <i>Candida sp</i>        | TMO     |
| CFO      | 5620843  | 22/10/96 | 3077      | SOF              | <i>C. rugosa</i>         | TMO     |
| CFO      | 5620843  | 28/10/96 | 3177      | SOF              | <i>C. rugosa</i>         | TMO     |
| CFO      | 5620843  | 28/10/96 | 3177      | SOF              | <i>C. guilliermondii</i> | TMO     |
| ENM      | 4741260  | 02/01/96 | 4447      | SANAL            | <i>Candida sp</i>        | TMO     |
| ENM      | 4741260  | 15/01/96 | 34        | SOF              | <i>Candida sp</i>        | TMO     |
| ENM      | 4741260  | 15/01/96 | 34        | SANAL            | <i>Candida sp</i>        | TMO     |
| ENM      | 4741260  | 15/01/96 | 34        | SURET            | <i>Candida sp</i>        | TMO     |
| ENM      | 4741260  | 22/01/96 | 121       | SOF              | <i>Candida sp</i>        | TMO     |
| ENM      | 4741260  | 22/01/96 | 121       | SANAL            | <i>Candida sp</i>        | TMO     |
| JF       | 4263907  | 19/07/96 | 1986      | ESC              | <i>C. albicans</i>       | HEMATO  |
| LFG      | 5649837  | 30/10/96 | 3207      | SURET            | <i>C. albicans</i>       | TMO     |
| LFG      | 5649837  | 04/11/96 | 3269      | SANAL            | <i>C. albicans</i>       | TMO     |
| LFG      | 5649837  | 26/12/96 | 3718      | SOF              | <i>C. albicans</i>       | TMO     |
| LFG      | 5649837  | 04/11/96 | 3269      | SANAL            | <i>C. krusei</i>         | TMO     |
| LFG      | 5049837  | 11/11/96 | 3355      | SANAL            | <i>Candida sp</i>        | TMO     |
| LMS      | 4908606  | 16/05/96 | 1285      | SANAL            | <i>Candida sp</i>        | TMO     |
| LMS      | 4908606  | 18/06/96 | 1592      | SANAL            | <i>Candida sp</i>        | TMO     |
| LMS      | 4908606  | 24/06/96 | 1670      | SANAL            | <i>Candida sp</i>        | TMO     |
| LRZ      | 4701244  | 13/01/96 | 33        | SANAL            | <i>Candida sp</i>        | TMO     |
| LRZ      | 4701244  | 13/01/96 | 33        | SV               | <i>Candida sp</i>        | TMO     |
| LRZ      | 4701244  | 23/01/96 | 148       | SANAL            | <i>Candida sp</i>        | TMO     |
| MAB      | 2589423  | 26/09/96 | 2782      | ESC              | <i>C. albicans</i>       | HEMATO  |
| MCG      | 3781514  | 18/01/96 | 85        | SECMU            | <i>Candida sp</i>        | HEMATO  |
| MGP      | 5530074  | 24/09/96 | 2765      | SANAL            | <i>C. guilliermondii</i> | TMO     |
| MGP      | 5530074  | 18/09/96 | 2666      | SANAL            | <i>Candida sp</i>        | TMO     |
| MGP      | 5530074  | 24/09/96 | 2765      | SNF              | <i>Candida sp</i>        | TMO     |
| MGP      | 5530074  | 24/09/96 | 2765      | SOF              | <i>Candida sp</i>        | TMO     |
| MGP      | 5530074  | 09/09/96 | 2555      | SANAL            | <i>C. glabrata</i>       | TMO     |

Anexo 3a: Continuação

| PACIENTE | REGISTRO | DATA     | No ROTINA | MATERIAL CLÍNICO | MICROORGANISMO ISOLADO | CLÍNICA |
|----------|----------|----------|-----------|------------------|------------------------|---------|
| MLAVF    | 4828452  | 20/05/96 | 1319      | SANAL            | <i>Candida sp</i>      | TMO     |
| MLAVF    | 4828452  | 28/05/96 | 1369      | SANAL            | <i>Candida sp</i>      | TMO     |
| MLAVF    | 4828452  | 11/06/96 | 1510      | SANAL            | <i>Candida sp</i>      | TMO     |
| MLAVF    | 4828452  | 18/06/96 | 1600      | SANAL            | <i>Candida sp</i>      | TMO     |
| MLAVF    | 4828452  | 25/06/96 | 1695      | SOF              | <i>Candida sp</i>      | TMO     |
| MLAVF    | 4828452  | 25/06/96 | 1695      | SOF              | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| MLAVF    | 4828452  | 25/06/96 | 1695      | SNF              | <i>Candida sp</i>      | TMO     |
| MLAVF    | 4828452  | 25/06/96 | 1695      | SNF              | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| MLAVF    | 4828452  | 09/07/96 | 1845      | SANAL            | <i>Candida sp</i>      | TMO     |
| MLAVF    | 4828452  | 09/07/96 | 1845      | SANAL            | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| MLAVF    | 4828452  | 16/07/96 | 1923      | SOF              | <i>Candida sp</i>      | TMO     |
| MLAVF    | 4828452  | 16/07/96 | 1923      | SOF              | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| MLAVF    | 4828452  | 16/07/96 | 1923      | SANAL            | <i>Candida sp</i>      | TMO     |
| MLAVF    | 4828452  | 16/07/96 | 1923      | SANAL            | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| MLAVF    | 4828452  | 01/07/96 | 1750      | SANAL            | <i>Candida sp</i>      | TMO     |
| MLAVF    | 4828452  | 01/07/96 | 1750      | SANAL            | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| MLAVF    | 4828452  | 24/07/96 | 2016      | SOF              | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| MLAVF    | 4828452  | 24/07/96 | 2016      | SANAL            | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| MRS      |          | 20/08/96 | 2315      | SOF              | <i>C. albicans</i>     | HEMATO  |
| PCB      | 4647977  | 11/03/96 | 604       | SANAL            | <i>Candida sp</i>      | HEMATO  |
| PCB      | 4647977  | 11/03/96 | 604       | SOF              | <i>Candida sp</i>      | HEMATO  |
| RRS      | 5553012  | 23/09/96 | 2740      | SANAL            | <i>C. krusei</i>       | TMO     |
| RRS      | 5553012  | 23/09/96 | 2740      | SNF              | <i>Candida sp</i>      | TMO     |
| RZ       | 5476498  | 17/06/96 | 1573      | ESC              | <i>Candida sp</i>      | HEMATO  |
| RZ       | 5476498  | 17/06/96 | 1588      | ESC              | <i>Candida sp</i>      | HEMATO  |
| SCS      |          | 22/08/96 | 2358      | ESC              | <i>C. albicans</i>     | HEMATO  |
| VA       |          | 09/08/96 | 2211      | ESC              | <i>Candida sp</i>      | HEMATO  |
| VAPA     | 5332561  | 04/11/96 | 3270      | SNF              | <i>C. parapsilosis</i> | TMO     |
| VAPA     | 5332561  | 13/08/96 | 2239      | SOF              | <i>C. tropicalis</i>   | TMO     |
| VAPA     | 5332561  | 13/08/96 | 2239      | SANAL            | <i>C. tropicalis</i>   | TMO     |
| VAPA     | 5332561  | 09/04/96 | 892       | SNF              | <i>Candida sp</i>      | TMO     |
| VAPA     | 5332561  | 09/04/96 | 892       | SANAL            | <i>Candida sp</i>      | TMO     |
| VAPA     | 5332561  | 09/04/96 | 892       | SURET            | <i>Candida sp</i>      | TMO     |
| VAPA     | 5332561  | 04/11/96 | 3270      | SOF              | <i>Candida sp</i>      | TMO     |

**Anexo 3b: Dados de coleta e isolamento de leveduras do gênero *Candida* a partir de espécimes clínicos coletados de pacientes das Unidades de Hematologia e TMO HC-UNICAMP no ano de 1997.**

| PACIENTE | REGISTRO | DATA     | Nº ROTINA | MATERIAL CLÍNICO | MICROORGANISMO ISOLADO  | CLÍNICA |
|----------|----------|----------|-----------|------------------|-------------------------|---------|
| AFO      | 4314483  | 14/04/97 | 1055      | SOF              | <i>C. krusei</i>        | TMO     |
| AFO      | 4314483  | 14/04/97 | 1055      | SANAL            | <i>C. krusei</i>        | TMO     |
| AFO      | 4314483  | 08/04/97 | 973       | SANAL            | <i>C. krusei</i>        | TMO     |
| AFO      | 4314483  | 31/03/97 | 911       | SANAL            | <i>C. krusei</i>        | TMO     |
| AFO      | 4314483  | 31/03/97 | 911       | SOF              | <i>C. krusei</i>        | TMO     |
| ASS      | 5872846  | 09/11/97 | 3797      | SOF              | <i>Candida sp</i>       | HEMATO  |
| BVB      | 5730125  | 19/03/97 | 788       | SOF              | <i>C. krusei</i>        | TMO     |
| BVB      | 5730125  | 19/03/97 | 788       | SANAL            | <i>C. krusei</i>        | TMO     |
| BVB      | 5730125  | 25/03/97 | 856       | SANAL            | <i>C. krusei</i>        | TMO     |
| BVB      | 5730125  | 19/03/97 | 788       | CAT              | <i>C. parapsilosis</i>  | TMO     |
| BVB      | 5730125  | 25/03/97 | 856       | SURET            | <i>C. parapsilosis</i>  | TMO     |
| BVB      | 5730125  | 25/03/97 | 856       | SNF              | <i>Candida sp</i>       | TMO     |
| DH       | 5515711  | 22/04/97 | 1158      | SNF              | <i>C. guilhermondii</i> | TMO     |
| DPS      | 6154356  | 20/12/97 | 4338      | ESC              | <i>C. albicans</i>      | HEMATO  |
| DSS      | 5872846  | 03/11/97 | 3712      | SNF              | <i>C. albicans</i>      | TMO     |
| JAP      | 5867099  | 16/05/97 | 1457      | URI              | <i>C. albicans</i>      | HEMATO  |
| JCR      | 5409588  | 16/05/97 | 1448      | SOF              | <i>C. albicans</i>      | TMO     |
| JCR      | 5409588  | JCR      | 847       | SANAL            | <i>C. krusei</i>        | TMO     |
| JCR      | 5409588  | 03/06/97 | 1651      | SOF              | <i>Candida sp</i>       | TMO     |
| JCR      | 5409588  | 10/06/97 | 1730      | SOF              | <i>Candida sp</i>       | TMO     |
| JRM      | 5827196  | 29/04/97 | 1248      | SANAL            | <i>C. parapsilosis</i>  | HEMATO  |
| LFC      | 5649837  | 11/03/97 | 663       | SOF              | <i>C. albicans</i>      | HEMATO  |
| LFC      | 5649837  | 11/03/97 | 663       | SANAL            | <i>C. albicans</i>      | HEMATO  |
| LHM      | 5371286  | 11/10/97 | 3402      | CAT              | <i>C. parapsilosis</i>  | TMO     |
| LN       | 5964962  | 09/11/97 | 3795      | SANAL            | <i>C. parapsilosis</i>  | TMO     |
| MRS      | 5644855  | 07/10/97 | 3331      | SANAL            | <i>C. albicans</i>      | TMO     |
| MRS      | 5644855  | 13/10/97 | 3420      | SANAL            | <i>Candida sp</i>       | TMO     |
| OF       | 1458240  | 20/03/97 | 814       | ESC              | <i>Candida sp</i>       | HEMATO  |
| OV       | 5882493  | 08/07/97 | 2146      | CAT              | <i>C. albicans</i>      | TMO     |
| OV       | 5882493  | 08/07/97 | 2146      | SOF              | <i>C. albicans</i>      | TMO     |

Anexo 3b: Continuação

| PACIENTE | REGISTRO | DATA     | No ROTINA | MATERIAL CLÍNICO | MICROORGANISMO ISOLADO | CLÍNICA |
|----------|----------|----------|-----------|------------------|------------------------|---------|
| OV       | 5882493  | 08/07/97 | 2146      | SNF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| OV       | 5882493  | 31/07/97 | 2440      | SOF              | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| PRS      | 5552448  | 17/11/97 | 3906      | SNF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| PS       | 5975579  | 08/07/97 | 2145      | SNF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| PS       | 5975579  | 22/09/97 | 3126      | SOF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| PS       | 5975579  | 22/09/97 | 3126      | SANAL            | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| PS       | 5975579  | 29/09/97 | 3230      | SOF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| PS       | 5975579  | 09/11/97 | 3796      | SOF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| PS       | 5975579  | 09/11/97 | 3796      | SANAL            | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| PS       | 5975579  | 17/11/97 | 3900      | SOF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| PS       | 5975579  | 12/08/97 | 2572      | SURET            | <i>Candida sp</i>      | TMO     |
| RP       | 5745459  | 08/07/97 | 2135      | SANAL            | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| RP       | 5745459  | 08/07/97 | 2135      | SURET            | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| RP       | 5745459  | 15/07/97 | 2220      | SOF              | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| RP       | 5745459  | 15/07/97 | 2220      | SURET            | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| RP       | 5745459  | 15/07/97 | 2220      | SANAL            | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| RP       | 5745459  | 22/07/97 | 2318      | SOF              | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| RP       | 5745459  | 04/08/97 | 2485      | SOF              | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| RP       | 5745459  | 04/08/97 | 2485      | SURET            | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| RP       | 5745459  | 04/08/97 | 2485      | SANAL            | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| VGS      | 5311343  | 15/12/97 | 4259      | SURET            | <i>Candida sp</i>      | HEMATO  |

**Anexo 3c: Dados de coleta e isolamento de leveduras do gênero *Candida* a partir de espécimes clínicos coletados de pacientes das Unidades de Hematologia e TMO HC-UNICAMP no ano de 1998.**

| PACIENTE | REGISTRO | DATA     | Nº ROTINA | MATERIAL CLÍNICO | MICROORGANISMO ISOLADO | CLÍNICA |
|----------|----------|----------|-----------|------------------|------------------------|---------|
| A FM     | 6093164  | 02/01/98 | 12        |                  | <i>Candida sp</i>      | HEMATO  |
| AD       | 5235711  | 07/05/98 | 1643      | SNF              | <i>Candida sp</i>      | HEMATO  |
| AD       | 5235711  | 08/05/98 | 1668      | SOF              | <i>C. albicans</i>     | HEMATO  |
| AD       | 5235711  | 07/05/98 | 1643      | SOF              | <i>Candida sp</i>      | HEMATO  |
| AFM      | 6093164  | 04/05/98 | 1592      | SANAL            | <i>C.parapsilosis</i>  | HEMATO  |
| AFM      | 6093164  | 04/05/98 | 1592      | SANAL            | <i>C. albicans</i>     | HEMATO  |
| AFM      | 6093164  | 12/05/98 | 1700      | SANAL            | <i>C. parapsilosis</i> | HEMATO  |
| AFM      | 6093164  | 04/05/98 | 1592      | SNF              | <i>C. parapsilosis</i> | HEMATO  |
| AFM      | 6093164  | 04/05/98 | 1592      | SNF              | <i>C. albicans</i>     | HEMATO  |
| AFM      | 6093164  | 12/05/98 | 1700      | SNF              | <i>C. parapsilosis</i> | HEMATO  |
| AFM      | 6093164  | 04/05/98 | 1592      | SOF              | <i>C. parapsilosis</i> | HEMATO  |
| AFM      | 6093164  | 04/05/98 | 1592      | SOF              | <i>C. albicans</i>     | HEMATO  |
| AFM      | 6093164  | 12/05/98 | 1700      | SOF              | <i>C. parapsilosis</i> | HEMATO  |
| AJVC     | 6249202  | 01/04/98 | 1154      | SOF              | <i>C. albicans</i>     | HEMATO  |
| ALO      | 6528092  | 13/10/98 | 4052      | SANAL            | <i>Candida sp</i>      | TMO     |
| ALO      | 6528092  | 13/10/98 | 4052      | SNF              | <i>Candida sp</i>      | TMO     |
| AM       | 5965045  | 19/05/98 | 1814      | SANAL            | <i>C.albicans</i>      | TMO     |
| AM       | 5965045  | 19/05/98 | 1814      | SANAL            | <i>C. krusei</i>       | TMO     |
| AM       | 5965045  | 05/05/98 | 1622      | SOF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| AM       | 5965045  | 19/05/98 | 1814      | SOF              | <i>C.albicans</i>      | TMO     |
| AM       | 5965045  | 19/05/98 | 1814      | SOF              | <i>C. krusei</i>       | TMO     |
| AMB      | 3295583  | 12/03/98 | 861       | SANG             | <i>C. parapsilosis</i> | TMO     |
| AR       | 2230037  | 15/12/98 | 5000      | ESC              | <i>C. albicans</i>     | HEMATO  |
| AS       | 6442933  | 08/07/98 | 2606      | SANAL            | <i>Candida sp</i>      | TMO     |
| AS       | 6442933  | 08/07/98 | 2606      | SOF              | <i>Candida sp</i>      | TMO     |
| AT       | 537943   | 24/02/98 | 635       | ESC              | <i>C. albicans</i>     | HEMATO  |
| CAU      | 6248088  | 25/03/98 | 1061      | SANAL            | <i>Candida sp</i>      | HEMATO  |
| CAU      | 6248088  | 25/03/98 | 1061      | SOF              | <i>Candida sp</i>      | HEMATO  |
| DJBC     | 6222642  | 24/03/98 | 1038      | SOF              | <i>Candida sp</i>      | HEMATO  |
| DSJ      | 3688243  | 27/06/98 | 2441      | ESC              | <i>C albicans</i>      | HEMATO  |
| EFT      | 6314659  | 28/03/98 | 1107      | SOF              | <i>C. albicans</i>     | HEMATO  |

Anexo 3c: Continuação

| PACIENTE | REGISTRO | DATA     | Nº ROTINA | MATERIAL CLÍNICO | MICROORGANISMO ISOLADO | CLÍNICA |
|----------|----------|----------|-----------|------------------|------------------------|---------|
| EOF      | 6016370  | 25/08/98 | 3357      | SOF              | <i>C. krusei</i>       | HEMATO  |
| FAM      | 6393586  | 26/05/98 | 1908      | SOF              | <i>Candida sp</i>      | HEMATO  |
| GJM      | 5153024  | 11/11/98 | 4482      | ESC              | <i>C. albicans</i>     | HEMATO  |
| HLG      | 6156712  | 01/06/98 | 2001      | SOF              | <i>C. parapsilosis</i> | HEMATO  |
| IMMO     | 6500159  | 25/08/98 | 3350      | SOF              | <i>C. albicans</i>     | HEMATO  |
| IRSG     | 5965045  | 16/03/98 | 914       | SNF              | <i>C. albicans</i>     | HEMATO  |
| IVO      | 6238231  | 09/02/98 | 431       | SECNA            | <i>C. albicans</i>     | HEMATO  |
| JCF      | 6281052  | 19/04/98 | 1410      | SOF              | <i>C. albicans</i>     | HEMATO  |
| JGO      | 6192225  | 07/07/98 | 2575      | CAT              | <i>C. albicans</i>     | HEMATO  |
| JLM      | 5904833  | 26/01/98 | 275       | SANAL            | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| JLM      | 5904833  | 26/01/98 | 275       | SNF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| JLM      | 5904833  | 26/01/98 | 275       | SOF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| JLM      | 5904833  | 02/02/98 | 343       | SOF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| JLM      | 5904833  | 26/02/98 | 653       | SOF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| JLM      | 5904833  | 26/01/98 | 275       | SURET            | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| LCG      | 6567876  | 18/11/98 | 4605      | SOF              | <i>C. albicans</i>     | HEMATO  |
| LMB      | 3295583  | 02/03/98 | 688       | SANG             | <i>C. parapsilosis</i> | HEMATO  |
| LN       | 3026457  | 27/01/98 | 292       | SANAL            | <i>C. albicans</i>     | HEMATO  |
| LN       | 3026457  | 27/01/98 | 292       | SNF              | <i>C. albicans</i>     | HEMATO  |
| LN       | 3026457  | 27/01/98 | 292       | SOF              | <i>C. albicans</i>     | HEMATO  |
| LN       | 3026457  | 27/01/98 | 292       | SURET            | <i>C. albicans</i>     | HEMATO  |
| LN       | 5964962  | 17/03/98 | 950       | SANAL            | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| LN       | 5964962  | 12/01/98 | 117       | SANAL            | <i>Candida sp</i>      | TMO     |
| LN       | 5964962  | 17/03/98 | 950       | SOF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| LN       | 5964962  | 30/03/98 | 1115      | SOF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| LN       | 5964962  | 12/01/98 | 117       | SOF              | <i>Candida sp</i>      | TMO     |
| LN       | 5964962  | 16/01/98 | 188       | SOF              | <i>Candida sp</i>      | TMO     |
| LN       | 5964962  | 12/01/98 | 117       | SURET            | <i>Candida sp</i>      | HEMATO  |
| LPN      | 5964962  | 06/01/98 | 39        | SANAL            | <i>Candida sp</i>      | HEMATO  |

Anexo 3c: Continuação

| PACIENTE | REGISTRO | DATA     | Nº ROTINA | MATERIAL CLÍNICO | MICROORGANISMO ISOALDO | CLÍNICA |
|----------|----------|----------|-----------|------------------|------------------------|---------|
| LPS      | 5907613  | 02/03/98 | 694       | SANG             | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| LPS      | 5907613  | 01/03/98 | 682       | SNF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| LPS      | 5907613  | 01/03/98 | 682       | SOF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| LPS      | 5907613  | 21/03/98 | 998       | SOF              | <i>C. krusei</i>       | TMO     |
| MAMS     | 5998321  | 28/03/98 | 1080      | SOF              | <i>Candida sp</i>      | HEMATO  |
| MAO      | 6283513  | 21/03/98 | 1000      | SOF              | <i>Candida sp</i>      | HEMATO  |
| MC       | 6261480  | 24/03/98 | 1040      | SANAL            | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| MC       | 6261480  | 30/03/98 | 1130      | SANAL            | <i>Candida sp</i>      | TMO     |
| MDZ      | 2942646  | 25/03/98 | 1062      | SANAL            | <i>Candida sp</i>      | HEMATO  |
| MDZ      | 2942646  | 25/03/98 | 1062      | SOF              | <i>C. albicans</i>     | HEMATO  |
| MFV      | 5984166  | 17/02/98 | 525       | CAT              | <i>C.parapsilosis</i>  | TMO     |
| MFV      | 5984166  | 26/05/98 | 1913      | SOF              | <i>C. tropicalis</i>   | TMO     |
| MJAF     | 5283687  | 08/09/98 | 3532      | SOF              | <i>Candida sp</i>      | HEMATO  |
| MMG      | 6196015  | 26/02/98 | 640       | SNF              | <i>C. albicans</i>     | HEMATO  |
| MMG      | 6196015  | 26/02/98 | 640       | SOF              | <i>C. albicans</i>     | HEMATO  |
| MMG      | 61966015 | 08/03/98 | 774       | SOF              | <i>C. albicans</i>     | HEMATO  |
| MMP      | 3693856  | 15/09/98 | 3614      | SOF              | <i>C. albicans</i>     | HEMATO  |
| MRC      | 5597769  | 23/06/98 | 2357      | SOF              | <i>C. albicans</i>     | HEMATO  |
| MRDB     | 2921787  | 05/10/98 | 3919      | SANAL            | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| MRS      | 5644855  | 27/07/98 | 2864      | SANAL            | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| MRS      | 5644855  | 04/09/98 | 2999      | SOF              | <i>C. krusei</i>       | TMO     |
| MRS      | 5644855  | 10/08/98 | 3092      | SOF              | <i>C. krusei</i>       | TMO     |
| MRS      | 5644855  | 18/08/98 | 3241      | SOF              | <i>C. krusei</i>       | TMO     |
| MRS      | 5644855  | 27/07/98 | 2864      | SOF              | <i>Candida sp</i>      | TMO     |
| MRS      | 5644855  | 25/08/98 | 3363      | SOF              | <i>C. krusei</i>       | TMO     |
| MRS      | 5644855  | 25/08/98 | 3363      | SANAL            | <i>C. krusei</i>       | TMO     |
| MRSC     | 5597769  | 22/03/98 | 1015      | SANAL            | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| MRSC     | 5597769  | 07/04/98 | 1234      | SANAL            | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| MRSC     | 5597769  | 27/04/98 | 1506      | SANAL            | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| MRSC     | 5597769  | 14/04/98 | 1314      | SANAL            | <i>Candida sp</i>      | TMO     |
| MRSC     | 5597769  | 17/03/98 | 952       | SNF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| MRSC     | 5597769  | 22/03/98 | 1015      | SNF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |

Anexo3c: Continuação

| NOME | REGISTRO | DATA     | Nº ROTINA | MATERIAL CLÍNICO | MICROORGANISMO ISOLADO | CLÍNICA |
|------|----------|----------|-----------|------------------|------------------------|---------|
| MRSC | 5597769  | 30/03/98 | 1117      | SOF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| MRSC | 5597769  | 07/04/98 | 1234      | SOF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| MRSC | 5597769  | 27/04/98 | 1506      | SOF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| MRSC | 5597769  | 05/05/98 | 1620      | SOF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| MRSC | 5597769  | 12/05/98 | 1715      | SOF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| MRSC | 5597769  | 17/03/98 | 952       | SOF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| MSS  | 6092077  | 06/01/98 | 46        | ESC              | <i>Candida sp</i>      | HEMATO  |
| NC   | 3812737  | 06/04/98 | 1216      | ESC              | <i>C. albicans</i>     | HEMATO  |
| NDC  | 5803061  | 09/11/98 | 4432      | SOF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| OV   | 5882493  | 26/06/98 | 2423      | ESC              | <i>C. albicans</i>     | HEMATO  |
| PC   | 6568363  | 21/12/98 | 5061      | SOF              | <i>C. krusei</i>       | TMO     |
| PCF  | 6544783  | 26/10/98 | 4238      | SOF              | <i>Candida sp</i>      | TMO     |
| PJS  | 5706057  | 16/06/98 | 2210      | SOF              | <i>C. albicans</i>     | HEMATO  |
| PS   | 5975579  | 05/01/98 | 22        | SANAL            | <i>Candida sp</i>      | HEMATO  |
| RCCR | 6380836  | 24/09/98 | 3750      | ESC              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| RCCR | 6380836  | 16/11/98 | 4558      | SOF              | <i>C. krusei</i>       | TMO     |
| RJS  | 6222729  | 10/05/98 | 1685      | SANAL            | <i>Candida sp</i>      | HEMATO  |
| RJS  | 6222729  | 10/05/98 | 1685      | SOF              | <i>Candida sp</i>      | HEMATO  |
| RLG  | 6156712  | 14/06/98 | 2187      | SNF              | <i>C. parapsilosis</i> | TMO     |
| RSR  | 6328450  | 10/08/98 | 3083      | SOF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| RSSA | 5918202  | 20/07/98 | 2750      | SANAL            | <i>C. tropicalis</i>   | TMO     |
| SAC  | 5796341  | 06/04/98 | 1217      | ESC              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| SGC  | 6288068  | 15/06/98 | 2190      | SNF              | <i>C. rugosa</i>       | TMO     |
| VEMP | 6222729  | 12/05/98 | 1698      | SANAL            | <i>Candida sp</i>      | TMO     |
| VEMP | 6245967  | 19/05/98 | 1810      | SANAL            | <i>Candida sp</i>      | TMO     |
| VEMP | 6245967  | 28/04/98 | 1528      | SOF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| VFS  | 6185262  | 09/03/98 | 794       | SANAL            | <i>C. albicans</i>     | HEMATO  |
| VFS  | 6185262  | 19/04/98 | 1406      | SOF              | <i>Candida sp</i>      | HEMATO  |

Anexo 3c: Continuação

| NOME | REGISTRO | DATA     | Nº ROTINA | MATERIAL<br>CLÍNICO | MICROORGANISMO<br>ISOLADO | CLÍNICA |
|------|----------|----------|-----------|---------------------|---------------------------|---------|
| WAB  | 6192807  | 24/06/98 | 2367      | SANAL               | <i>C. glabrata</i>        | HEMATO  |
| WAB  | 6192807  | 01/04/98 | 1155      | SOF                 | <i>C. albicans</i>        | HEMATO  |
| WLO  | 6155011  | 03/07/98 | 2549      | SANAL               | <i>C. albicans</i>        | HEMATO  |

**Anexo 3d: Dados de coleta e isolamento de leveduras do gênero *Candida* a partir de espécimes clínicos coletados de pacientes das Unidades de Hematologia e TMO HC-UNICAMP no ano de 1999.**

| PACIENTE | REGISTRO | DATA     | No ROTINA | MATERIAL CLÍNICO | MICRORGANISMO ISOALDO  | CLÍNICA |
|----------|----------|----------|-----------|------------------|------------------------|---------|
| ACSF     | 6951548  | 18/10/99 | 4165      | SOF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| ACSF     | 6951548  | 25/10/99 | 4333      | SOF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| AGB      | 6955956  | 21/12/99 | 5507      | CAT              | <i>C. glabrata</i>     | HEMATO  |
| AM       | 5965045  | 01/03/99 | 10        | SOF              | <i>Candida sp</i>      | HEMATO  |
| AM       | 5965045  | 22/02/99 | 6185      | SOF              | <i>C. albicans</i>     | HEMATO  |
| ASS      | 6647561  | 09/03/99 | 187       | SANG             | <i>C. parapsilosis</i> | TMO     |
| DAM      | 6527878  | 23/10/99 | 874       | SANG             | <i>C. lusitaniae</i>   | TMO     |
| DAM      | 6527878  | 23/10/99 | 875       | SANG             | <i>C. lusitaniae</i>   | TMO     |
| DPS      | 615288   | 24/03/99 | 465       | SANG             | <i>C. parapsilosis</i> | TMO     |
| DPS      | 6557724  | 28/03/99 | 543       | CAT              | <i>C. parapsilosis</i> | TMO     |
| DPS      | 6152881  | 02/04/99 | 645       | SANG             | <i>C. parapsilosis</i> | TMO     |
| DRCLT    | 5787277  | 20/12/99 | 5495      | CAT              | <i>C. krusei</i>       | TMO     |
| EEB      | 6231548  | 01/03/99 | 4         | SOF              | <i>Candida sp</i>      | TMO     |
| EEB      | 6231548  | 07/03/99 | 153       | SOF              | <i>Candida sp</i>      | TMO     |
| EEB      | 6231548  | 15/03/99 | 300       | SOF              | <i>Candida sp</i>      | TMO     |
| EEB      | 6231548  | 22/02/99 | 6196      | SOF              | <i>Candida sp</i>      | TMO     |
| EEB      | 6231548  | 22/02/99 | 6197      | SANAL            | <i>Candida sp</i>      | TMO     |
| EG       | 6555536  | 20/12/99 | 5480      | SANAL            | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| FACJ     | 6628145  | 01/02/99 | 5922      | SANAL            | <i>C. glabrata</i>     | HEMATO  |
| GAM      | 3938367  | 25/10/99 | 4342/2    | SANAL            | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| GAM      | 3938367  | 03/11/99 | 4498      | SANAL            | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| GAM      | 3938367  | 08/11/99 | 4632      | SANAL            | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| GAM      | 3938367  | 25/10/99 | 4342/1    | SANAL            | <i>C. tropicalis</i>   | TMO     |
| GAR      | 6588208  | 23/03/99 | 437       | SANAL            | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| GAR      | 6588208  | 30/03/99 | 601       | SANAL            | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| GAR      | 6588208  | 17/03/99 | 342       | SOF              | <i>Candida sp</i>      | TMO     |
| GAR      | 6588208  | 08/02/99 | 6019      | SANAL            | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| GAR      | 6588208  | 17/03/99 | 341       | SANAL            | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| GFS      | 6622785  | 14/05/99 | 1322      | TECNA            | <i>C. krusei</i>       | HEMATO  |
| IMMO     | 6500159  | 23/03/99 | 439       | SNF              | <i>Candida sp</i>      | TMO     |
| IMMO     | 6500159  | 23/03/99 | 440       | SOF              | <i>Candida sp</i>      | TMO     |

Anexo 3d:Continuação

| PACIENTE | REGISTRO | DATA     | Nº ROTINA | MATERIAL CLÍNICO | MICROORGANISMO ISOLADO   | CLÍNICA |
|----------|----------|----------|-----------|------------------|--------------------------|---------|
| JBMC     | 6931885  | 16/11/99 | 4801      | SOF              | <i>C. parapsilosis</i>   | TMO     |
| JLR      | 6715207  | 09/08/11 | 2810      | SOF              | <i>C. albicans</i>       | TMO     |
| JPB      | 6753508  | 13/07/99 | 2321/1    | SANAL            | <i>C. glabrata</i>       | TMO     |
| JPB      | 6753508  | 13/07/99 | 2321/2    | SOF              | <i>C. glabrata</i>       | TMO     |
| JPB      | 6753508  | 19/07/99 | 2430/1    | SANAL            | <i>C. glabrata</i>       | TMO     |
| JPB      | 6753508  | 26/09/99 | 2586      | SANAL            | <i>C. glabrata</i>       | TMO     |
| JPB      | 6753508  | 19/07/99 | 2430/2    | SANAL            | <i>C. tropicalis</i>     | TMO     |
| KGB      | 6589090  | 25/01/99 | 5800      | SANAL            | <i>C. parapsilosis</i>   | TMO     |
| LSO      | 658498   | 31/05/99 | 1631      | SANAL            | <i>C. glabrata</i>       | TMO     |
| MAVF     | 6368317  | 25/07/99 | 2570/1    | SOF              | <i>C. glabrata</i>       | TMO     |
| MAVF     | 6368317  | 05/07/99 | 2200/1    | SANAL            | <i>C. glabrata</i>       | TMO     |
| MAVF     | 6368317  | 12/07/99 | 2302/1    | SOF              | <i>C. glabrata</i>       | TMO     |
| MAVF     | 6368317  | 12/07/99 | 2302/2    | SANAL            | <i>C. glabrata</i>       | TMO     |
| MAVF     | 6368317  | 18/07/99 | 2415/1    | SOF              | <i>C. tropicalis</i>     | TMO     |
| MAVF     | 6368317  | 25/07/99 | 2570/2    | SOF              | <i>C. tropicalis</i>     | TMO     |
| MBS      | 6556932  | 17/05/99 | 1362      | SANAL            | <i>C. glabrata</i>       | TMO     |
| MBS      | 6556932  | 24/05/99 | 1498      | SANAL            | <i>C. glabrata</i>       | TMO     |
| MBS      | 6556932  | 08/06/99 | 1763      | SANAL            | <i>C. glabrata</i>       | TMO     |
| MCJ      | 4466915  | 12/11/99 | 4745      | ESC              | <i>C. albicans</i>       | HEMATO  |
| MCM      | 5949245  | 10/01/99 | 5234      | SNF              | <i>C. albicans</i>       | TMO     |
| MMC      | 6377627  | 21/12/99 | 5517      | ESC              | <i>C. albicans</i>       | HEMATO  |
| MSP      | 6226323  | 31/08/99 | 3267      | ESC              | <i>C. albicans</i>       | HEMATO  |
| MV       | 5858016  | 22/03/99 | 410       | SOF              | <i>C. glabrata</i>       | TMO     |
| MV       | 5858016  | 29/03/99 | 557       | SANAL            | <i>C. glabrata</i>       | TMO     |
| MV       | 5858016  | 29/03/99 | 559       | SNF              | <i>C. glabrata</i>       | TMO     |
| NACL     | 6742787  | 16/08/99 | 2944      | SANAL            | <i>C. guilliermondii</i> | TMO     |
| RMS      | 4926953  | 12/01/99 | 5259      | ESC              | <i>C. albicans</i>       | HEMATO  |
| SRB      | 6619108  | 28/03/99 | 538       | SANG             | <i>C. albicans</i>       | TMO     |

**Anexo 3e: Dados de coleta e isolamento de leveduras do gênero *Candida* a partir de espécimes clínicos coletados de pacientes das Unidades de Hematologia e TMO HC-UNICAMP no ano de 2000.**

| PACIENTE | REGISTRO | DATA     | Nº ROTINA | MATERIAL CLÍNICO | MICRORGANSIMO ISOLADO   | CLÍNICA |
|----------|----------|----------|-----------|------------------|-------------------------|---------|
| AAP      | 7210256  | 04/09/00 | 4709      | SOF              | <i>C. albicans</i>      | TMO     |
| AB       | 4631229  | 03/03/00 | 1248/1    | ESC              | <i>C. albicans</i>      | TMO     |
| AB       | 4631229  | 03/03/00 | 1248/2    | ESC              | <i>C. krusei</i>        | TMO     |
| AB       | 6926147  | 28/08/00 | 4581      | SOF              | <i>C. lambica</i>       | TMO     |
| AB       | 6926147  | 17/10/00 | 5448      | SOF              | <i>C. krusei</i>        | TMO     |
| AB       | 6926147  | 24/10/00 | 5567      | SOF              | <i>C. krusei</i>        | TMO     |
| AB       | 6926147  | 13/11/00 | 5918      | SNF              | <i>C. krusei</i>        | TMO     |
| AB       | 6926147  | 13/11/00 | 5919      | SOF              | <i>C. krusei</i>        | TMO     |
| AGF      | 7054616  | 17/07/00 | 3812      | SOF              | <i>C. glabrata</i>      | TMO     |
| AGF      | 7054616  | 18/09/00 | 4888      | SOF              | <i>C. glabrata</i>      | TMO     |
| ARM      | 7127520  | 05/06/00 | 3019/2    | SNF              | <i>C. parapsilosis</i>  | HEMATO  |
| ASE      | 7080786  | 14/05/00 | 2629      | SOF              | <i>C. albicans</i>      | TMO     |
| BPTMR    | 5235193  | 07/02/00 | 760       | SOF              | <i>C. krusei</i>        | TMO     |
| CAC      | 6714792  | 12/06/00 | 3134      | SOF              | <i>C. krusei</i>        | TMO     |
| CAC      | 6714792  | 17/06/00 | 3259      | SOF              | <i>C. krusei</i>        | TMO     |
| CAC      | 6714792  | 10/07/00 | 3641      | SOF              | <i>C. krusei</i>        | TMO     |
| CAC      | 6714792  | 10/07/00 | 3643      | SANAL            | <i>C. krusei</i>        | TMO     |
| CAC      | 6714792  | 17/07/00 | 3809      | SOF              | <i>C. krusei</i>        | TMO     |
| CAC      | 6714792  | 17/07/00 | 3810      | SANAL            | <i>C. krusei</i>        | TMO     |
| CF       | 6596758  | 17/05/00 | 2695      | SNF              | <i>C. tropicalis</i>    | HEMATO  |
| CJC      | 7166695  | 26/09/00 | 5053/1    | LINGUA           | <i>C. glabrata</i>      | HEMATO  |
| DM       | 4661452  | 02/05/00 | 2374      | SANAL            | <i>C. glabrata</i>      | TMO     |
| DPS      | 615288   | 28/08/00 | 4569      | SOF              | <i>C. tropicalis</i>    | HEMATO  |
| DRCLT    | 5787277  | 12/06/00 | 3155      | SOF              | <i>C. glabrata</i>      | HEMATO  |
| DRCLT    | 5787277  | 19/06/00 | 3282      | SOF              | <i>C. glabrata</i>      | HEMATO  |
| DRCLT    | 5787277  | 19/06/00 | 3283      | SNF              | <i>C. glabrata</i>      | HEMATO  |
| EG       | 6555536  | 03/04/00 | 1874      | SOF              | <i>C. parapsilosis</i>  | HEMATO  |
| EG       | 6555536  | 17/04/00 | 2117      | SOF              | <i>C. tropicalis</i>    | HEMATO  |
| ES       | 6851740  | 21/02/00 | 1027      | SANG             | <i>C. glabrata</i>      | TMO     |
| ES       | 6851740  | 21/02/00 | 1018      | S ANAL           | <i>C. tropicalis</i>    | TMO     |
| ES       | 6851740  | 13/03/00 | 1399      | S ANAL           | <i>C. krusei</i>        | TMO     |
| ES       | 6851740  | 21/03/00 | 1625      | S ANAL           | <i>C. guilhermondii</i> | TMO     |

Anexo 3e: Continuação

| PACIENTE | REGISTRO | DATA     | Nº ROTINA | MATERIAL CLÍNICO | MICROORGANISMO ISOLADO | CLÍNICA |
|----------|----------|----------|-----------|------------------|------------------------|---------|
| FCL      | 7179036  | 06/06/00 | 3048      | SLP              | <i>C. albicans</i>     | HEMATO  |
| IAM      | 6621164  | 06/03/00 | 1290      | SOF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| IAM      | 6621161  | 13/03/00 | 1394      | SOF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| IAM      | 6621161  | 20/03/00 | 1562      | SOF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| IN       | 7061647  | 10/03/00 | 1345      | SECTR            | <i>C. glabrata</i>     | HEMATO  |
| JAJR     | 6506682  | 06/03/00 | 1288      | SANAL            | <i>C. krusei</i>       | HEMATO  |
| JCST     | 7402839  | 18/12/00 | 6675      | SNF              | <i>Candida sp</i>      | HEMATO  |
| JFS      | 6693849  | 02/03/00 | 1215      | ESC              | <i>C. albicans</i>     | HEMATO  |
| JMS      | 6720313  | 26/06/00 | 3361      | SOF              | <i>C. glabrata</i>     | HEMATO  |
| JMS      | 6720313  | 26/06/00 | 3363      | SOF              | <i>C. glabrata</i>     | HEMATO  |
| MAO      | 5680736  | 17/07/00 | 3807      | SANAL            | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| MAO      | 5680735  | 30/07/00 | 4079      | SOF              | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| MAO      | 5680736  | 31/07/00 | 4078      | SNF              | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| MAO      | 5680736  | 31/07/00 | 4080      | SANAL            | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| MAO      | 5680737  | 01/08/00 | 4106      | CAT              | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| MAO      | 5680736  | 06/08/00 | 4206      | SOF              | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| MAO      | 5680737  | 06/08/00 | 4209      | SNF              | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| MAO      | 5680736  | 21/08/00 | 4457      | SNF              | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| MAO      | 5680737  | 22/08/00 | 4458      | SOF              | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| MBFC     | 7188950  | 27/04/00 | 2314      | ESC              | <i>C. glabrata</i>     | HEMATO  |
| MCSG     | 5106368  | 27/11/00 | 6120      | ESC              | <i>C. krusei</i>       | HEMATO  |
| MP       | 7124481  | 04/12/00 | 6245      | SANAL            | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| MP       | 7124481  | 11/12/00 | 6358      | SANAL            | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| MRSC     | 6714792  | 10/07/00 | 3649      | SANAL            | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| MRSC     | 5597769  | 17/07/00 | 3802      | SNF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| MRSC     | 5597769  | 17/07/00 | 3804      | SANAL            | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| MRSC     | 5597769  | 06/08/00 | 4198      | SNF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| MRSC     | 5597770  | 06/08/00 | 4199      | SANAL            | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| MRSC     | 5597771  | 06/08/00 | 4201      | SOF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| MRSC     | 5597769  | 09/08/00 | 4265      | TECNA            | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| MRSC     | 5597769  | 14/08/00 | 4335      | SOF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| MRSC     | 5597770  | 15/08/00 | 4336      | SANAL            | <i>C. albicans</i>     | TMO     |

Anexo 3e: Coninuação

| PACIENTE | REGISTRO | DATA     | No ROTINA | MATERIAL CLÍNICO | MICROORGANSIMO ISOALDO | CLÍNICA |
|----------|----------|----------|-----------|------------------|------------------------|---------|
| NLA      | 5170189  | 20/11/00 | 5993      | SANAL            | <i>C. albicans</i>     | HEMATO  |
| OAC      | 6569414  | 28/03/00 | 1762      | SNF              | <i>C. parapsilosis</i> | TMO     |
| PPS      | 6476879  | 31/01/00 | 608/1     | SOF              | <i>C. albicans</i>     | HEMATO  |
| PPS      | 6476879  | 07/02/00 | 773       | SOF              | <i>C. albicans</i>     | HEMATO  |
| PPS      | 6476879  | 07/02/00 | 775       | SANAL            | <i>C. albicans</i>     | HEMATO  |
| PPS      | 6476879  | 14/02/00 | 889       | SOF              | <i>C. albicans</i>     | HEMATO  |
| RDN      | 7156898  | 28/05/00 | 2907      | SANAL            | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| RDN      | 7156896  | 17/06/00 | 3270      | SANAL            | <i>C. krusei</i>       | TMO     |
| RDN      | 7156898  | 26/06/00 | 3366      | SANAL            | <i>C. krusei</i>       | TMO     |
| RDN      | 7156898  | 03/07/00 | 3492      | SANAL            | <i>C. krusei</i>       | TMO     |
| RJC      | 7198975  | 15/08/00 | 4369      | SOF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| RJSN     | 7275094  | 27/11/00 | 6114      | SANAL            | <i>C. krusei</i>       | TMO     |
| RJSN     | 7275094  | 08/12/00 | 6327      | SANAL            | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| RJSN     | 7275094  | 18/12/00 | 6687      | SANAL            | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| RPRR     | 7003710  | 03/07/00 |           | SOF              | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| RPRR     | 7003710  | 03/07/00 | 3497      | SANAL            | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| RPRR     | 7003710  | 10/07/00 | 3650      | SOF              | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| RPRR     | 7003710  | 10/07/00 | 3652      | SANAL            | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| RPRR     | 7003710  | 17/07/00 | 3799      | SNF              | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| RPRR     | 7003710  | 17/07/00 | 3800      | SOF              | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| RPRR     | 7003710  | 06/08/00 | 4210      | SOF              | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| RPRR     | 7003711  | 07/08/00 | 4212      | SANAL            | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| RSSA     | 5918202  | 08/05/00 | 2518      | SOF              | <i>C. parapsilosis</i> | TMO     |
| RSSA     | 7211884  | 17/10/00 | 5443      | SANAL            | <i>Candida sp</i>      | TMO     |
| SFM      | 7207683  | 11/05/00 | 2577      | ESC              | <i>C. albicans</i>     | HEMATO  |
| SMP      | 3576252  | 12/06/00 | 3156      | SOF              | <i>C. tropicalis</i>   | TMO     |
| SMP      | 3576252  | 12/06/00 | 3158      | SANAL            | <i>C. tropicalis</i>   | TMO     |
| WRS      | 6997833  | 06/08/00 |           | SOF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| WRS      | 6997835  | 06/08/00 | 4192      | SANAL            | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| WRS      | 6997834  | 06/08/00 | 4190/2    | SOF              | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| WRS      | 6997833  | 15/08/00 | 4373      | SOF              | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |

**Anexo4a: Dados de pacientes submetidos a TMO no ano de 1996.**

| DATA TMO | PACIENTE | REGISTRO | No ROTINA | DATA COLETA | MATERIAL CLÍNICO | MICROORGANISMO ISOALDO  |
|----------|----------|----------|-----------|-------------|------------------|-------------------------|
| 04/01/96 | AFC      | 5014515  | 35        | 15/01/96    | SANAL            | <i>Candida sp</i>       |
| 22/08/96 | APS      | 5228821  | 2407      | 27/08/96    | SOF              | <i>C. albicans</i>      |
| 17/10/96 | CBB      | 4027161  | 3093      | 22/10/96    | SNF              | <i>Candida sp</i>       |
| 24/10/96 | CFO      | 5620843  | 3077      | 22/10/96    | SOF              | <i>C. rugosa</i>        |
|          | CFO      | 5620843  | 3177      | 28/10/96    | SOF              | <i>C. rugosa</i>        |
|          | CFO      | 5620843  | 3177      | 28/10/96    | SOF              | <i>C. guilhermondii</i> |
| 11/01/96 | ENM      | 4741260  | 4447      | 02/01/96    | SANAL            | <i>Candida sp</i>       |
|          | ENM      | 4741260  | 34        | 15/01/96    | SOF              | <i>Candida sp</i>       |
|          | ENM      | 4741260  | 34        | 15/01/96    | SANAL            | <i>Candida sp</i>       |
|          | ENM      | 4741260  | 34        | 15/01/96    | SURET            | <i>Candida sp</i>       |
|          | ENM      | 4741260  | 121       | 22/01/96    | SOF              | <i>Candida sp</i>       |
|          | ENM      | 4741260  | 121       | 22/01/96    | SANAL            | <i>Candida sp</i>       |
| 31/10/96 | LFG      | 5649837  | 3207      | 30/10/96    | SURET            | <i>C. albicans</i>      |
|          | LFG      | 5649837  | 3269      | 04/11/96    | SANAL            | <i>C. albicans</i>      |
|          | LFG      | 5649837  | 3718      | 26/12/96    | SOF              | <i>C. albicans</i>      |
|          | LFG      | 5649837  | 3269      | 04/11/96    | SANAL            | <i>C. krusei</i>        |
|          | LFG      | 5049837  | 3355      | 11/11/96    | SANAL            | <i>Candida sp</i>       |
| 28/03/96 | LMS      | 4908606  | 1285      | 16/05/96    | SANAL            | <i>Candida sp</i>       |
|          | LMS      | 4908606  | 1592      | 18/06/96    | SANAL            | <i>Candida sp</i>       |
|          | LMS      | 4908606  | 1670      | 24/06/96    | SANAL            | <i>Candida sp</i>       |
| 03/01/96 | LRZ      | 4701244  | 33        | 13/01/96    | SANAL            | <i>Candida sp</i>       |
|          | LRZ      | 4701244  | 33        | 13/01/96    | SV               | <i>Candida sp</i>       |
|          | LRZ      | 4701244  | 148       | 23/01/96    | SANAL            | <i>Candida sp</i>       |
| 15/08/96 | MGP      | 5530074  | 2765      | 24/09/96    | SANAL            | <i>C. guilhermondii</i> |
|          | MGP      | 5530074  | 2666      | 18/09/96    | SANAL            | <i>Candida sp</i>       |
|          | MGP      | 5530074  | 2765      | 24/09/96    | SNF              | <i>Candida sp</i>       |
|          | MGP      | 5530074  | 2765      | 24/09/96    | SOF              | <i>Candida sp</i>       |
|          | MGP      | 5530074  | 2555      | 09/09/96    | SANAL            | <i>C. glabrata</i>      |

Anexo 4a: Continuação

| DATA TMO | PACIENTE | REGISTRO | No ROTINA | DATA COLETA | MATERIAL CLÍNICO | MICROORGANISMO ISOLADO |
|----------|----------|----------|-----------|-------------|------------------|------------------------|
| 25/06/96 | MLAVF    | 4828452  | 404       | 01/01/96    | SANG             | <i>C. glabrata</i>     |
|          | MLAVF    | 4828452  | 1319      | 20/05/96    | SANAL            | <i>Candida sp</i>      |
|          | MLAVF    | 4828452  | 1369      | 28/05/96    | SANAL            | <i>Candida sp</i>      |
|          | MLAVF    | 4828452  | 1510      | 11/06/96    | SANAL            | <i>Candida sp</i>      |
|          | MLAVF    | 4828452  | 1600      | 18/06/96    | SANAL            | <i>Candida sp</i>      |
|          | MLAVF    | 4828452  | 1695      | 25/06/96    | SOF              | <i>Candida sp</i>      |
|          | MLAVF    | 4828452  | 1695      | 25/06/96    | SOF              | <i>C. glabrata</i>     |
|          | MLAVF    | 4828452  | 1695      | 25/06/96    | SNF              | <i>Candida sp</i>      |
|          | MLAVF    | 4828452  | 1695      | 25/06/96    | SNF              | <i>C. glabrata</i>     |
|          | MLAVF    | 4828452  | 1845      | 09/07/96    | SANAL            | <i>Candida sp</i>      |
|          | MLAVF    | 4828452  | 1845      | 09/07/96    | SANAL            | <i>C. glabrata</i>     |
|          | MLAVF    | 4828452  | 1923      | 16/07/96    | SOF              | <i>Candida sp</i>      |
|          | MLAVF    | 4828452  | 1923      | 16/07/96    | SOF              | <i>C. glabrata</i>     |
|          | MLAVF    | 4828452  | 1923      | 16/07/96    | SANAL            | <i>Candida sp</i>      |
|          | MLAVF    | 4828452  | 1923      | 16/07/96    | SANAL            | <i>C. glabrata</i>     |
|          | MLAVF    | 4828452  | 1750      | 01/07/96    | SANAL            | <i>Candida sp</i>      |
|          | MLAVF    | 4828452  | 1750      | 01/07/96    | SANAL            | <i>C. glabrata</i>     |
|          | MLAVF    | 4828452  | 2016      | 24/07/96    | SOF              | <i>C. glabrata</i>     |
|          | MLAVF    | 4828452  | 2016      | 24/07/96    | SANAL            | <i>C. glabrata</i>     |
| 05/09/96 | RRS      | 5553012  | 2740      | 23/09/96    | SANAL            | <i>C. krusei</i>       |
|          | RRS      | 5553012  | 2740      | 23/09/96    | SNF              | <i>Candida sp</i>      |
| 21/03/96 | VAPA     | 5332561  | 3270      | 04/11/96    | SNF              | <i>C. parapsilosis</i> |
|          | VAPA     | 5332561  | 2239      | 13/08/96    | SOF              | <i>C. tropicalis</i>   |
|          | VAPA     | 5332561  | 2239      | 13/08/96    | SANAL            | <i>C. tropicalis</i>   |
|          | VAPA     | 5332561  | 892       | 09/04/96    | SNF              | <i>Candida sp</i>      |
|          | VAPA     | 5332561  | 892       | 09/04/96    | SANAL            | <i>Candida sp</i>      |
|          | VAPA     | 5332561  | 892       | 09/04/96    | SURET            | <i>Candida sp</i>      |
|          | VAPA     | 5332561  | 3270      | 04/11/96    | SOF              | <i>Candida sp</i>      |

**Anexo 4b: Dados de pacientes submetidos a TMO no ano de 1997**

| DATA<br>TMO | PACIENTE | REGISTRO | No ROTINA | DATA<br>COLETA | MATERIAL<br>CLÍNICO | MICROORGANISMO<br>ISOLADO | CLÍNICA |
|-------------|----------|----------|-----------|----------------|---------------------|---------------------------|---------|
| 03/04/97    | AFO      | 4314483  | 1055      | 14/04/97       | SOF                 | <i>C. krusei</i>          | TMO     |
|             | AFO      | 4314483  | 1055      | 14/04/97       | SANAL               | <i>C. krusei</i>          | TMO     |
|             | AFO      | 4314483  | 973       | 08/04/97       | SANAL               | <i>C. krusei</i>          | TMO     |
|             | AFO      | 4314483  | 911       | 31/03/97       | SANAL               | <i>C. krusei</i>          | TMO     |
|             | AFO      | 4314483  | 911       | 31/03/97       | SOF                 | <i>C. krusei</i>          | TMO     |
| 16/01/97    | BVB      | 5730125  | 788       | 19/03/97       | SOF                 | <i>C. krusei</i>          | TMO     |
|             | BVB      | 5730125  | 788       | 19/03/97       | SANAL               | <i>C. krusei</i>          | TMO     |
|             | BVB      | 5730125  | 856       | 25/03/97       | SANAL               | <i>C. krusei</i>          | TMO     |
|             | BVB      | 5730125  | 788       | 19/03/97       | CAT                 | <i>C. parapsilosis</i>    | TMO     |
|             | BVB      | 5730125  | 856       | 25/03/97       | SURET               | <i>C. parapsilosis</i>    | TMO     |
|             | BVB      | 5730125  | 856       | 25/03/97       | SNF                 | <i>Candida sp</i>         | TMO     |
| 10/04/97    | DH       | 5515711  | 1158      | 22/04/97       | SNF                 | <i>C. guilhermondii</i>   | TMO     |
| 11/09/97    | DSS      | 5872846  | 3712      | 03/11/97       | SNF                 | <i>C. albicans</i>        | TMO     |
| 06/03/97    | JCR      | 5409588  | 1448      | 16/05/97       | SOF                 | <i>C. albicans</i>        | TMO     |
|             | JCR      | 5409588  | 847       | JCR            | SANAL               | <i>C. krusei</i>          | TMO     |
|             | JCR      | 5409588  | 1651      | 03/06/97       | SOF                 | <i>Candida sp</i>         | TMO     |
|             | JCR      | 5409588  | 1730      | 10/06/97       | SOF                 | <i>Candida sp</i>         | TMO     |
| 16/10/97    | LHM      | 5371286  | 3402      | 11/10/97       | CAT                 | <i>C. parapsilosis</i>    | TMO     |
| 30/10/97    | LN       | 5964962  | 3795      | 09/11/97       | SANAL               | <i>C. parapsilosis</i>    | TMO     |
| 11/09/97    | MRS      | 5644855  | 3331      | 07/10/97       | SANAL               | <i>C. albicans</i>        | TMO     |
|             | MRS      | 5644855  | 3420      | 13/10/97       | SANAL               | <i>Candida sp</i>         | TMO     |
| 21/08/97    | OV       | 5882493  | 2146      | 08/07/97       | CAT                 | <i>C. albicans</i>        | TMO     |
|             | OV       | 5882493  | 2146      | 08/07/97       | SOF                 | <i>C. albicans</i>        | TMO     |
|             | OV       | 5882493  | 2146      | 08/07/97       | SNF                 | <i>C. albicans</i>        | TMO     |
|             | OV       | 5882493  | 2440      | 31/07/97       | SOF                 | <i>C. glabrata</i>        | TMO     |
| 13/11/97    | PRS      | 5552448  | 3906      | 17/11/97       | SNF                 | <i>C. albicans</i>        | TMO     |
| 10/10/97    | PS       | 5975579  | 2145      | 08/07/97       | SNF                 | <i>C. albicans</i>        | TMO     |
|             | PS       | 5975579  | 3126      | 22/09/97       | SOF                 | <i>C. albicans</i>        | TMO     |
|             | PS       | 5975579  | 3126      | 22/09/97       | SANAL               | <i>C. albicans</i>        | TMO     |
|             | PS       | 5975579  | 3230      | 29/09/97       | SOF                 | <i>C. albicans</i>        | TMO     |
|             | PS       | 5975579  | 3796      | 09/11/97       | SOF                 | <i>C. albicans</i>        | TMO     |
|             | PS       | 5975579  | 3796      | 09/11/97       | SANAL               | <i>C. albicans</i>        | TMO     |
|             | PS       | 5975579  | 3900      | 17/11/97       | SOF                 | <i>C. albicans</i>        | TMO     |
|             | PS       | 5975579  | 2572      | 12/08/97       | SURET               | <i>Candida sp</i>         | TMO     |

Anexo4b: Continuação

| DATA<br>TMO | PACIENTE | REGISTRO | Nº ROTINA | DATA<br>COLETA | MATERIAL | MICROORGANISMO<br>ISOALDO | CLÍNICA |
|-------------|----------|----------|-----------|----------------|----------|---------------------------|---------|
| 26/07/97    | RP       | 5745459  | 2135      | 08/07/97       | SANAL    | <i>C. glabrata</i>        | TMO     |
|             | RP       | 5745459  | 2135      | 08/07/97       | SURET    | <i>C. glabrata</i>        | TMO     |
|             | RP       | 5745459  | 2220      | 15/07/97       | SOF      | <i>C. glabrata</i>        | TMO     |
|             | RP       | 5745459  | 2220      | 15/07/97       | SURET    | <i>C. glabrata</i>        | TMO     |
|             | RP       | 5745459  | 2220      | 15/07/97       | SANAL    | <i>C. glabrata</i>        | TMO     |
|             | RP       | 5745459  | 2318      | 22/07/97       | SOF      | <i>C. glabrata</i>        | TMO     |
|             | RP       | 5745459  | 2485      | 04/08/97       | SOF      | <i>C. glabrata</i>        | TMO     |
|             | RP       | 5745459  | 2485      | 04/08/97       | SURET    | <i>C. glabrata</i>        | TMO     |
|             | RP       | 5745459  | 2485      | 04/08/97       | SANAL    | <i>C. glabrata</i>        | TMO     |

Anexo 4c: Dados de pacientes submetidos a TMO no ano de 1998.

| DATA<br>TMO | PACIENTE | REGISTRO | No ROTINA | DATA<br>COLETA | MATERIAL<br>CLÍNICO | MICROORGANISMO<br>ISOLADO |
|-------------|----------|----------|-----------|----------------|---------------------|---------------------------|
| 08/10/98    | ALO      | 6528092  | 4052      | 13/10/98       | SANAL               | <i>Candida sp</i>         |
|             | ALO      | 6528092  | 4052      | 13/10/98       | SNF                 | <i>Candida sp</i>         |
| 19/03/98    | AM       | 5965045  | 1814      | 19/05/98       | SANAL               | <i>C. albicans</i>        |
|             | AM       | 5965045  | 1814      | 19/05/98       | SANAL               | <i>C. krusei</i>          |
|             | AM       | 5965045  | 1622      | 05/05/98       | SOF                 | <i>C. albicans</i>        |
|             | AM       | 5965045  | 1814      | 19/05/98       | SOF                 | <i>C. albicans</i>        |
|             | AM       | 5965045  | 1814      | 19/05/98       | SOF                 | <i>C. krusei</i>          |
| 12/02/98    | AMB      | 3295583  | 861       | 12/03/98       | SANG                | <i>C. parapsilosis</i>    |
| 17/09/98    | AS       | 6442933  | 2606      | 08/07/98       | SANAL               | <i>Candida sp</i>         |
|             | AS       | 6442933  | 2606      | 08/07/98       | SOF                 | <i>Candida sp</i>         |
| 29/01/98    | JLM      | 5904833  | 275       | 26/01/98       | SANAL               | <i>C. albicans</i>        |
|             | JLM      | 5904833  | 275       | 26/01/98       | SNF                 | <i>C. albicans</i>        |
|             | JLM      | 5904833  | 275       | 26/01/98       | SOF                 | <i>C. albicans</i>        |
|             | JLM      | 5904833  | 343       | 02/02/98       | SOF                 | <i>C. albicans</i>        |
|             | JLM      | 5904833  | 653       | 26/02/98       | SOF                 | <i>C. albicans</i>        |
|             | JLM      | 5904833  | 275       | 26/01/98       | SURET               | <i>C. albicans</i>        |
| 31/10/98    | LN       | 5964962  | 950       | 17/03/98       | SANAL               | <i>C. albicans</i>        |
|             | LN       | 5964962  | 117       | 12/01/98       | SANAL               | <i>Candida sp</i>         |
|             | LN       | 5964962  | 950       | 17/03/98       | SOF                 | <i>C. albicans</i>        |
|             | LN       | 5964962  | 1115      | 30/03/98       | SOF                 | <i>C. albicans</i>        |
|             | LN       | 5964962  | 117       | 12/01/98       | SOF                 | <i>Candida sp</i>         |
|             | LN       | 5964962  | 188       | 16/01/98       | SOF                 | <i>Candida sp</i>         |
|             | LPS      | 5907613  | 694       | 02/03/98       | SANG                | <i>C. albicans</i>        |
|             | LPS      | 5907613  | 682       | 01/03/98       | SNF                 | <i>C. albicans</i>        |
|             | LPS      | 5907613  | 682       | 01/03/98       | SOF                 | <i>C. albicans</i>        |
|             | LPS      | 5907613  | 998       | 21/03/98       | SOF                 | <i>C. krusei</i>          |
| 12/03/98    | MC       | 6261480  | 1040      | 24/03/98       | SANAL               | <i>C. albicans</i>        |
|             | MC       | 6261480  | 1130      | 30/03/98       | SANAL               | <i>Candida sp</i>         |
| 19/01/98    | MFV      | 5984166  | 525       | 17/02/98       | CAT                 | <i>C. parapsilosis</i>    |
|             | MFV      | 5984166  | 1913      | 26/05/98       | SOF                 | <i>C. tropicalis</i>      |
| 01/10/98    | MRDB     | 2921787  | 3919      | 05/10/98       | SANAL               | <i>C. glabrata</i>        |
| 11/09/97    | MRS      | 5644855  | 2864      | 27/07/98       | SANAL               | <i>C. glabrata</i>        |
|             | MRS      | 5644855  | 2999      | 04/09/98       | SOF                 | <i>C. krusei</i>          |
|             | MRS      | 5644855  | 3092      | 10/08/98       | SOF                 | <i>C. krusei</i>          |
|             | MRS      | 5644855  | 3241      | 18/08/98       | SOF                 | <i>C. krusei</i>          |

Anexo 4c: Continuação

| DATA TMO | PACIENTE | REGISTRO | Nº ROTINA | DATA COLETA | MATERIAL CLÍNICO | MICROORGANISMO ISOLADO |
|----------|----------|----------|-----------|-------------|------------------|------------------------|
| 11/09/97 | MRS      | 5644855  | 2864      | 27/07/98    | SOF              | <i>Candida sp</i>      |
|          | MRS      | 5644855  | 3363      | 25/08/98    | SOF              | <i>C. krusei</i>       |
|          | MRS      | 5644855  | 3363      | 25/08/98    | SANAL            | <i>C. krusei</i>       |
| 09/04/98 | MRSC     | 5597769  | 1015      | 22/03/98    | SANAL            | <i>C. albicans</i>     |
|          | MRSC     | 5597769  | 1234      | 07/04/98    | SANAL            | <i>C. albicans</i>     |
|          | MRSC     | 5597769  | 1506      | 27/04/98    | SANAL            | <i>C. albicans</i>     |
|          | MRSC     | 5597769  | 1314      | 14/04/98    | SANAL            | <i>Candida sp</i>      |
|          | MRSC     | 5597769  | 952       | 17/03/98    | SNF              | <i>C. albicans</i>     |
|          | MRSC     | 5597769  | 1015      | 22/03/98    | SNF              | <i>C. albicans</i>     |
|          | MRSC     | 5597769  | 1117      | 30/03/98    | SOF              | <i>C. albicans</i>     |
|          | MRSC     | 5597769  | 1234      | 07/04/98    | SOF              | <i>C. albicans</i>     |
|          | MRSC     | 5597769  | 1506      | 27/04/98    | SOF              | <i>C. albicans</i>     |
|          | MRSC     | 5597769  | 1620      | 05/05/98    | SOF              | <i>C. albicans</i>     |
|          | MRSC     | 5597769  | 1715      | 12/05/98    | SOF              | <i>C. albicans</i>     |
|          | MRSC     | 5597769  | 952       | 17/03/98    | SOF              | <i>C. albicans</i>     |
| 12/11/98 | NDC      | 5803061  | 4432      | 09/11/98    | SOF              | <i>C. albicans</i>     |
| 19/11/98 | PC       | 6568363  | 5061      | 21/12/98    | SOF              | <i>C. krusei</i>       |
| 29/10/98 | PCF      | 6544783  | 4238      | 26/10/98    | SOF              | <i>Candida sp</i>      |
|          | RCRR     | 6380836  | 3750      | 24/09/98    | ESC              | <i>C. albicans</i>     |
|          |          |          | 4558      | 16/11/98    | SOF              | <i>C. krusei</i>       |
| 02/04/98 | RLG      | 6156712  | 2187      | 14/06/98    | SNF              | <i>C. parapsilosis</i> |
| 13/08/98 | RSR      | 6328450  | 3083      | 10/08/98    | SOF              | <i>C. albicans</i>     |
| 24/07/98 | RSSA     | 5918202  | 2750      | 20/07/98    | SANAL            | <i>C. tropicalis</i>   |
| 15/06/98 | SAC      | 5796341  | 1217      | 06/04/98    | ESC              | <i>C. albicans</i>     |
| 04/06/98 | SGC      | 6288068  | 2190      | 15/06/98    | SNF              | <i>C. rugosa</i>       |
| 10/12/98 | VEMP     | 6222729  | 1698      | 12/05/98    | SANAL            | <i>Candida sp</i>      |
|          | VEMP     | 6245967  | 1810      | 19/05/98    | SANAL            | <i>Candida sp</i>      |
|          | VEMP     | 6245967  | 1528      | 28/04/98    | SOF              | <i>C. albicans</i>     |

Anexo 4d: Dados de pacientes submidos a TMO no ano de 1999

| DATA<br>TMO | PACIENTE | REGISTRO | No ROTINA | DATA<br>COLETA | MATERIAL<br>CLÍNICO | MICROORGANISMO<br>ISLOADO | CLÍNICA |
|-------------|----------|----------|-----------|----------------|---------------------|---------------------------|---------|
| 07/10/99    | ACSF     | 6951548  | 4165      | 18/out         | SOF                 | <i>C. albicans</i>        | TMO     |
|             | ACSF     | 6951548  | 4333      | 25/out         | SOF                 | <i>C. albicans</i>        | TMO     |
| 04/03/99    | ASS      | 6647561  | 187       | 09/03/99       | SANG                | <i>C. parapsilosis</i>    | TMO     |
| 13/10/99    | DAM      | 6527878  | 874       | 23/10/99       | SANG                | <i>C. lusitaniae</i>      | TMO     |
|             | DAM      | 6527878  | 875       | 23/10/99       | SANG                | <i>C. lusitaniae</i>      | TMO     |
| 11/06/99    | DPS      | 615288   | 465       | 24/03/99       | SANG                | <i>C. Parapsilosis</i>    | TMO     |
|             | DPS      | 6557724  | 543       | 28/03/99       | CAT                 | <i>C. Parapsilosis</i>    | TMO     |
|             | DPS      | 6152881  | 645       | 02/04/99       | SANG                | <i>C. Parapsilosis</i>    | TMO     |
| 25/11/99    | DRCLT    | 5787277  | 5495      | 20/dez         | CAT                 | <i>C. krusei</i>          | TMO     |
| 04/03/99    | EEB      | 6231548  | 6196      | 22/02/99       | SOF                 | <i>Candida sp</i>         | TMO     |
|             | EEB      | 6231548  | 6197      | 22/02/99       | SANAL               | <i>Candida sp</i>         | TMO     |
|             | EEB      | 6231548  | 4         | 01/03/99       | SOF                 | <i>Candida sp</i>         | TMO     |
|             | EEB      | 6231548  | 153       | 07/03/99       | SOF                 | <i>Candida sp</i>         | TMO     |
|             | EEB      | 6231548  | 300       | 15/03/99       | SOF                 | <i>Candida sp</i>         | TMO     |
|             | EG       | 65555536 | 5480      | 20/12/99       | SANAL               | <i>C. glabrata</i>        | TMO     |
| 30/09/99    | GAM      | 3938367  | 4342/2    | 25/out         | SANAL               | <i>C. glabrata</i>        | TMO     |
|             | GAM      | 3938367  | 4342/1    | 25/out         | SANAL               | <i>C. tropicalis</i>      | TMO     |
|             | GAM      | 3938367  | 4498      | 03/nov         | SANAL               | <i>C. glabrata</i>        | TMO     |
|             | GAM      | 3938367  | 4632      | 08/nov         | SANAL               | <i>C. glabrata</i>        | TMO     |
| 27/02/99    | GAR      | 6588208  | 6019      | 08/02/99       | SANAL               | <i>C. albicans</i>        | TMO     |
|             | GAR      | 6588208  | 342       | 17/03/99       | SOF                 | <i>Candida sp</i>         | TMO     |
|             | GAR      | 6588208  | 341       | 17/03/99       | SANAL               | <i>C. glabrata</i>        | TMO     |
|             | GAR      | 6588208  | 437       | 23/03/99       | SANAL               | <i>C. glabrata</i>        | TMO     |
|             | GAR      | 6588208  | 601       | 30/03/99       | SANAL               | <i>C. glabrata</i>        | TMO     |
| 08/04/99    | IMMO     | 6500159  | 439       | 23/03/99       | SNF                 | <i>Candida sp</i>         | TMO     |
|             | IMMO     | 6500159  | 440       | 23/03/99       | SOF                 | <i>Candida sp</i>         | TMO     |
| 18/11/99    | JBMC     | 6931885  | 4801      | 16/nov         | SOF                 | <i>C. parapsilosis</i>    | TMO     |
| 12/08/99    | JLR      | 6715207  | 2810      | 09/ago         | SOF                 | <i>C. albicans</i>        | TMO     |
| 13/07/99    | JPB      | 6753508  | 2321/1    | 13/jul         | SANAL               | <i>C. glabrata</i>        | TMO     |
|             | JPB      | 6753508  | 2321/2    | 13/jul         | SOF                 | <i>C. glabrata</i>        | TMO     |
|             | JPB      | 6753508  | 2430/1    | 19/jul         | SANAL               | <i>C. glabrata</i>        | TMO     |
|             | JPB      | 6753508  | 2430/2    | 19/jul         | SANAL               | <i>C. tropicalis</i>      | TMO     |
|             | JPB      | 6753508  | 2586      | 26/jul         | SANAL               | <i>C. glabrata</i>        | TMO     |
| 28/01/99    | KGB      | 6589090  | 5800      | 25/01/99       | SANAL               | <i>C. parapsilosis</i>    | TMO     |

Anexo4d: Continuação

| DATA TMO | NOME | REGISTRO | No ROTINA | DATA COLETA | MATERIAL CLÍNICO | MICROORGANISMO ISOLADO  | CLÍNICA |
|----------|------|----------|-----------|-------------|------------------|-------------------------|---------|
| 13/05/99 | LSO  | 658498   | 1631      | 31/05/99    | SANAL            | <i>C. glabrata</i>      | TMO     |
| 12/07/99 | MAVF | 6368317  | 2200/1    | 05/jul      | SANAL            | <i>C. glabrata</i>      | TMO     |
|          | MAVF | 6368317  | 2302/1    | 12/jul      | SOF              | <i>C. glabrata</i>      | TMO     |
|          | MAVF | 6368317  | 2302/2    | 12/jul      | SANAL            | <i>C. glabrata</i>      | TMO     |
|          | MAVF | 6368317  | 2415/1    | 18/jul      | SOF              | <i>C. tropicalis</i>    | TMO     |
|          | MAVF | 6368317  | 2570/1    | 25/jul      | SOF              | <i>C. glabrata</i>      | TMO     |
|          | MAVF | 6368317  | 2570/2    | 25/jul      | SOF              | <i>C. tropicalis</i>    | TMO     |
| 12/07/99 | MBS  | 6556932  | 1362      | 17/05/99    | SANAL            | <i>C. glabrata</i>      | TMO     |
|          | MBS  | 6556932  | 1498      | 24/05/99    | SANAL            | <i>C. glabrata</i>      | TMO     |
|          | MBS  | 6556932  | 1763      | 08/06/99    | SANAL            | <i>C. glabrata</i>      | TMO     |
| 20/05/99 | MCM  | 5949245  | 5234      | 10/01/99    | SNF              | <i>C. albicans</i>      | TMO     |
| 25/03/99 | MV   | 5858016  | 410       | 22/03/99    | SOF              | <i>C. glabrata</i>      | TMO     |
|          | MV   | 5858016  | 557       | 29/03/99    | SANAL            | <i>C. glabrata</i>      | TMO     |
|          | MV   | 5858016  | 559       | 29/03/99    | SNF              | <i>C. glabrata</i>      | TMO     |
| 11/08/99 | NACL | 6742787  | 2944      | 16/ago      | SANAL            | <i>C. guilhermondii</i> | TMO     |
| 11/03/99 | SRB  | 6619108  | 538       | 28/03/99    | SANG             | <i>C. albicans</i>      | TMO     |

**Anexo 4e: Dados de pacientes submetidos a TMO no ano de 2000**

| DATA TMO | PACIENTE | REGISTRO | Nº ROTINA | DATA COLETA | MATERIAL CLÍNICO | MICROORGANISMO ISOLADO  | CLÍNICA |
|----------|----------|----------|-----------|-------------|------------------|-------------------------|---------|
| 04/09/00 | AAP      | 7210256  | 4709      | 04/09/00    | SOF              | <i>C. albicans</i>      | TMO     |
|          | AB       | 4631229  | 1248/1    | 03/03/00    | ESC              | <i>C. albicans</i>      | TMO     |
|          | AB       | 4631229  | 1248/2    | 03/03/00    | ESC              | <i>C. krusei</i>        | TMO     |
|          | AB       | 6926147  | 4581      | 28/08/00    | SOF              | <i>C. lambica</i>       | TMO     |
|          | AB       | 6926147  | 5448      | 17/10/00    | SOF              | <i>C. krusei</i>        | TMO     |
|          | AB       | 6926147  | 5567      | 24/out      | SOF              | <i>C. krusei</i>        | TMO     |
|          | AB       | 6926147  | 5918      | 13/11/00    | SNF              | <i>C. krusei</i>        | TMO     |
|          | AB       | 6926147  | 5919      | 13/11/00    | SOF              | <i>C. krusei</i>        | TMO     |
| 29/06/00 | AGF      | 7054616  | 4888      | 18/09/00    | SOF              | <i>C. glabrata</i>      | TMO     |
|          | AGF      | 7054616  | 3812      | 17/07/00    | SOF              | <i>C. glabrata</i>      | TMO     |
| 04/05/00 | ASE      | 7080786  | 2629      | 14/05/00    | SOF              | <i>C. albicans</i>      | TMO     |
| 05/02/00 | BPTMR    | 5235193  | 760       | 07/02/00    | SOF              | <i>C. krusei</i>        | TMO     |
| 05/06/00 | CAC      | 6714792  | 3134      | 12/06/00    | SOF              | <i>C. krusei</i>        | TMO     |
|          | CAC      | 6714792  | 3259      | 17/06/00    | SOF              | <i>C. krusei</i>        | TMO     |
|          | CAC      | 6714792  | 3641      | 10/07/00    | SOF              | <i>C. krusei</i>        | TMO     |
|          | CAC      | 6714792  | 3643      | 10/07/00    | SANAL            | <i>C. krusei</i>        | TMO     |
|          | CAC      | 6714792  | 3809      | 17/07/00    | SOF              | <i>C. krusei</i>        | TMO     |
|          | CAC      | 6714792  | 3810      | 17/07/00    | SANAL            | <i>C. krusei</i>        | TMO     |
| 27/04/00 | DM       | 4661452  | 2374      | 02/05/00    | SANAL            | <i>C. glabrata</i>      | TMO     |
| 10/02/00 | ES       | 6851740  | 1027      | 21/02/00    | SANG             | <i>C. glabrata</i>      | TMO     |
|          | ES       | 6851740  | 1018      | 21/02/00    | SANAL            | <i>C. tropicalis</i>    | TMO     |
|          | ES       | 6851740  | 1399      | 13/03/00    | SANAL            | <i>C. krusei</i>        | TMO     |
|          | ES       | 6851740  | 1625      | 21/03/00    | SANAL            | <i>C. guilhermondii</i> | TMO     |
| 09/03/00 | IAM      | 6621164  | 1290      | 06/03/00    | SOF              | <i>C. albicans</i>      | TMO     |
|          | IAM      | 6621161  | 1394      | 13/03/00    | SOF              | <i>C. albicans</i>      | TMO     |
|          | IAM      | 6621161  | 1562      | 20/03/00    | SOF              | <i>C. albicans</i>      | TMO     |
| 21/03/00 | MAO      | 5680736  | 3807      | 17/07/00    | SANAL            | <i>C. glabrata</i>      | TMO     |
|          | MAO      | 5680735  | 4079      | 30/07/00    | SOF              | <i>C. glabrata</i>      | TMO     |
|          | MAO      | 5680736  | 4078      | 31/07/00    | SNF              | <i>C. glabrata</i>      | TMO     |
|          | MAO      | 5680736  | 4080      | 31/07/00    | SANAL            | <i>C. glabrata</i>      | TMO     |
|          | MAO      | 5680737  | 4106      | 01/08/00    | CAT              | <i>C. glabrata</i>      | TMO     |
|          | MAO      | 5680736  | 4206      | 06/08/00    | SOF              | <i>C. glabrata</i>      | TMO     |
|          | MAO      | 5680737  | 4209      | 06/08/00    | SNF              | <i>C. glabrata</i>      | TMO     |
|          | MAO      | 5680736  | 4457      | 21/08/00    | SNF              | <i>C. glabrata</i>      | TMO     |
|          | MAO      | 5680737  | 4458      | 22/08/00    | SOF              | <i>C. glabrata</i>      | TMO     |

Anexo 4e: Continuação

| DATA TMO | PACIENTE | REGISTRO | Nº ROTINA | DATA COLETA | MATERIAL CLÍNICO | MICROORGANISMO ISOLADO | CLÍNICA |
|----------|----------|----------|-----------|-------------|------------------|------------------------|---------|
| 06/12/00 | MP       | 7124481  | 6245      | 04/12/00    | SANAL            | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
|          | MP       | 7124481  | 6358      | 11/12/00    | SANAL            | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| 09/04/98 | MRSC     | 6714792  | 3649      | 10/07/00    | SANAL            | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
|          | MRSC     | 5597769  | 3802      | 17/07/00    | SNF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
|          | MRSC     | 5597769  | 3804      | 17/07/00    | SANAL            | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
|          | MRSC     | 5597769  | 4198      | 06/08/00    | SNF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
|          | MRSC     | 5597770  | 4199      | 06/08/00    | SANAL            | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
|          | MRSC     | 5597771  | 4201      | 06/08/00    | SOF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
|          | MRSC     | 5597769  | 4265      | 09/08/00    | TN               | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
|          | MRSC     | 5597769  | 4335      | 14/08/00    | SOF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
|          | MRSC     | 5597770  | 4336      | 15/08/00    | SANAL            | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| 17/03/00 | OAC      | 6569414  | 1762      | 28/03/00    | SNF              | <i>C. parapsilosis</i> | TMO     |
| 01/06/00 | RDN      | 7156898  | 2907      | 28/05/00    | SANAL            | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
|          | RDN      | 7156896  | 3270      | 17/06/00    | SANAL            | <i>C. krusei</i>       | TMO     |
|          | RDN      | 7156898  | 3366      | 26/06/00    | SANAL            | <i>C. krusei</i>       | TMO     |
|          | RDN      | 7156898  | 3492      | 03/07/00    | SANAL            | <i>C. krusei</i>       | TMO     |
| 17/08/00 | RJC      | 7198975  | 4369      | 15/08/00    | SOF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
| 30/11/00 | RJSN     | 7275094  | 6114      | 27/11/00    | SANAL            | <i>C. krusei</i>       | TMO     |
|          | RJSN     | 7275094  | 6327      | 08/12/00    | SANAL            | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
|          | RJSN     | 7275094  | 6687      | 18/12/00    | SANAL            | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| 20/01/00 | RPRR     | 7003710  |           | 03/07/00    | SOF              | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
|          | RPRR     | 7003710  | 3497      | 03/07/00    | SANAL            | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
|          | RPRR     | 7003710  | 3650      | 10/07/00    | SOF              | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
|          | RPRR     | 7003710  | 3652      | 10/07/00    | SANAL            | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
|          | RPRR     | 7003710  | 3799      | 17/07/00    | SNF              | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
|          | RPRR     | 7003710  | 3800      | 17/07/00    | SOF              | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
|          | RPRR     | 7003710  | 4210      | 06/08/00    | SOF              | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
|          | RPRR     | 7003711  | 4212      | 07/08/00    | SANAL            | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
| 13/10/00 | RSSA     | 5918202  | 2518      | 08/05/00    | SOF              | <i>C. parapsilosis</i> | TMO     |
|          | RSSA     | 7211884  | 5443      | 17/10/00    | SANAL            | <i>Candida sp</i>      | TMO     |
| 29/05/00 | SMP      | 3576252  | 3156      | 12/06/00    | SOF              | <i>C. tropicalis</i>   | TMO     |
|          | SMP      | 3576252  | 3158      | 12/06/00    | SANAL            | <i>C. tropicalis</i>   | TMO     |
| 11/08/00 | WRS      | 6997833  |           | 06/08/00    | SOF              | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
|          | WRS      | 6997835  | 4192      | 06/08/00    | SANAL            | <i>C. albicans</i>     | TMO     |
|          | WRS      | 6997834  | 4190/2    | 06/08/00    | SOF              | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |
|          | WRS      | 6997833  | 4373      | 15/08/00    | SOF              | <i>C. glabrata</i>     | TMO     |

**Anexo 5: Resultados dos teste de suscetibilidade para as diferentes espécies**

| LEVEDURA           | CEPA<br>No | ANFOTERICINA B |      | FLUCONAZOL |       | CETOCONAZOL |       | ITRACONAZOL |       |
|--------------------|------------|----------------|------|------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|
|                    |            | *CIM           | CFM  | CIM        | CFM   | CIM         | CFM   | CIM         | CFM   |
| <i>C. albicans</i> | 189        | 1,0            | 1,0  | 1,0        | >64,0 | <0,03       | >16,0 | 0,06        | >16,0 |
|                    | 196        | 1,0            | 1,0  | 1,0        | >64,0 | ≤0,03       | >16,0 | <0,03       | >16,0 |
|                    | 239/1      | 1,0            | 1,0  | 1,0        | >64,0 | <0,03       | >16,0 | 0,06        | >16,0 |
|                    | 115        | 0,25           | 0,25 | 0,5        | >64,0 | ≤0,03       | >16,0 | 0,06        | >16,0 |
|                    | 116        | 0,25           | 0,25 | 0,5        | >64,0 | <0,03       | >16,0 | 0,06        | >16,0 |
|                    | 146        | 0,25           | 0,25 | 0,5        | >64,0 | ≤0,03       | >16,0 | 0,06        | >16,0 |
|                    | 147        | 1,0            | 1,0  | 0,5        | >64,0 | <0,03       | 4,0   | 0,06        | >16,0 |
|                    | 97         | 1,0            | 1,0  | 1,0        | >64,0 | <0,03       | >16,0 | 0,12        | >16,0 |
|                    | 98         | 1,0            | 1,0  | 1,0        | >64,0 | ≤0,03       | >16,0 | 0,12        | >16,0 |
|                    | 99         | 1,0            | 1,0  | 1,0        | >64,0 | <0,03       | >16,0 | 0,06        | >16,0 |
|                    | 167        | 1,0            | 2,0  | 1,0        | >64,0 | <0,03       | >16,0 | 0,06        | >16,0 |
|                    | 169        | 1,0            | 1,0  | 1,0        | >64,0 | ≤0,03       | >16,0 | 0,06        | >16,0 |
|                    | 170        | 1,0            | 1,0  | 1,0        | >64,0 | <0,03       | >16,0 | 0,06        | >16,0 |
|                    | 171        | 1,0            | 2,0  | 1,0        | >64,0 | ≤0,03       | >16,0 | 0,06        | >16,0 |
|                    | 172        | 1,0            | 1,0  | 1,0        | >64,0 | <0,03       | >16,0 | 0,06        | >16,0 |
|                    | 173        | 1,0            | 2,0  | 1,0        | >64,0 | ≤0,03       | >16,0 | 0,06        | >16,0 |
|                    | 177        | 1,0            | 1,0  | 1,0        | >64,0 | <0,03       | >16,0 | 0,06        | >16,0 |
|                    | 178        | 1,0            | 1,0  | 1,0        | >64,0 | ≤0,03       | >16,0 | <0,03       | >16,0 |
|                    | 179        | 1,0            | 2,0  | 1,0        | >64,0 | <0,03       | >16,0 | 0,06        | >16,0 |
|                    | 208        | 1,0            | 2,0  | 1,0        | >64,0 | ≤0,03       | >16,0 | 0,06        | >16,0 |
|                    | 209        | 1,0            | 1,0  | 1,0        | >64,0 | <0,03       | >16,0 | 0,06        | >16,0 |
|                    | 8          | 0,5            | 0,5  | 0,5        | >64,0 | ≤0,03       | >16,0 | 0,12        | >16,0 |
|                    | 210        | 0,25           | 0,25 | 1,0        | >64,0 | <0,03       | >16,0 | <0,03       | >16,0 |
|                    | 217        | 1,0            | 1,0  | 0,5        | >64,0 | ≤0,03       | >16,0 | 0,06        | >16,0 |
|                    | 246        | 0,5            | 0,5  | 0,5        | >64,0 | <0,03       | >16,0 | <0,03       | >16,0 |
|                    | 256        | 1,0            | 2,0  | 0,5        | >64,0 | ≤0,03       | >16,0 | 0,06        | >16,0 |
|                    | 265        | 0,12           | 0,12 | 0,5        | >64,0 | <0,03       | >16,0 | <0,03       | >16,0 |
|                    | 271        | 1,0            | 1,0  | 0,5        | >64,0 | 0,06        | >16,0 | 0,06        | >16,0 |
|                    | 883        | 0,5            | 0,5  | 0,25       | >64,0 | <0,03       | 0,25  | 0,12        | 0,25  |
|                    | 863        | 0,12           | 0,12 | 0,25       | 1,0   | ≤0,03       | 0,25  | 0,12        | 0,25  |
|                    | 490        | 0,5            | 0,5  | 0,25       | 1,0   | <0,03       | >16,0 | 0,25        | 16,0  |
| <i>C. glabrata</i> | 58         | 1,0            | 2,0  | 64,0       | >64,0 | 1,0         | >16,0 | 1,0         | >16,0 |
|                    | 59         | 1,0            | 1,0  | 64,0       | >64,0 | 1,0         | >16,0 | >16,0       | >16,0 |
|                    | 60         | 1,0            | 1,0  | 64,0       | >64,0 | 2,0         | >16,0 | >16,0       | >16,0 |
|                    | 61         | 1,0            | 2,0  | 64,0       | >64,0 | 1,0         | >16,0 | >16,0       | >16,0 |
|                    | 62         | 1,0            | 1,0  | >64,0      | >64,0 | 2,0         | >16,0 | >16,0       | >16,0 |
|                    | 71         | 1,0            | 2,0  | >64,0      | >64,0 | 1,0         | >16,0 | >16,0       | >16,0 |
|                    | 72         | 1,0            | 1,0  | 64,0       | >64,0 | 1,0         | >16,0 | >16,0       | >16,0 |
|                    | 73         | 1,0            | 2,0  | >64,0      | >64,0 | 2,0         | >16,0 | >16,0       | >16,0 |
|                    | 292        | 0,5            | 0,5  | 16,0       | >64,0 | 0,25        | >16,0 | 1,0         | >16,0 |
|                    | 884        | 0,25           | 0,25 | 2,0        | >64,0 | 0,25        | 1,0   | 0,06        | 0,12  |
|                    | 894        | 0,25           | 0,25 | 4,0        | >64,0 | 0,25        | 0,5   | 1,0         | 4,0   |
|                    | 909        | 0,5            | 0,5  | 8,0        | >64,0 | 0,5         | 4,0   | 1,0         | 16,0  |
|                    | 885        | 0,25           | 0,25 | 2,0        | >64,0 | 0,25        | 4,0   | 1,0         | 8,0   |
|                    | 538        | 0,5            | 1,0  | 16,0       | >64,0 | 1,0         | 16,0  | 2,0         | 16,0  |
|                    | 544        | 1,0            | 1,0  | 16,0       | >64,0 | 1,0         | 16,0  | 2,0         | 16,0  |
|                    | 570        | 1,0            | 1,0  | 16,0       | >64,0 | 1,0         | 16,0  | 2,0         | 16,0  |
|                    | 716        | 0,5            | 0,5  | 4,0        | >64,0 | 0,12        | 16,0  | 0,06        | >16,0 |
|                    | 732        | 0,5            | 0,5  | 8,0        | >64,0 | 0,06        | >16,0 | 0,12        | >16,0 |

\*CIM=concentração inibitória mínima e \*CFM=concentração fungicida mínima em µg/ml

Anexo 5: Continuação

| LEVEDURA              | CEPA  | ANFOTERICINA B |      | FLUCONAZOL |       | CETOCONAZOL |       | ITRACONAZOL |       |
|-----------------------|-------|----------------|------|------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|
|                       | No    | *CIM           | *CFM | CIM        | CFM   | CIM         | CFM   | CIM         | CFM   |
|                       | 740   | 0,5            | 0,5  | 8,0        | >64,0 | 0,25        | 16,0  | 0,25        | >16,0 |
|                       | 717   | 0,5            | 0,5  | 4,0        | >64,0 | 0,12        | 8,0   | 0,06        | 4,0   |
|                       | 741   | 0,25           | 0,25 | 8,0        | >64,0 | 0,5         | >16,0 | 0,5         | >16,0 |
|                       | 706   | 0,25           | 0,5  | 64,0       | >64,0 | ≤0,03       | >16,0 | <0,03       | >16,0 |
|                       | 714   | 0,5            | 1,0  | 16,0       | >64,0 | 0,25        | >16,0 | 0,25        | >16,0 |
|                       | 715   | 0,25           | 0,5  | 64,0       | >64,0 | 1,0         | 8,0   | 0,5         | >16,0 |
|                       | 731   | 0,25           | 0,5  | 32,0       | >64,0 | 0,5         | 2,0   | 0,5         | 8,0   |
|                       | 636   | 0,25           | 0,25 | 8,0        | >64,0 | 0,25        | >16,0 | 0,25        | >16,0 |
|                       | 650   | 0,25           | 0,25 | 16,0       | >64,0 | 0,25        | >16,0 | 0,5         | >16,0 |
|                       | 542   | 0,5            | 1,0  | 64,0       | >64,0 | 1,0         | 8,0   | 2,0         | >16,0 |
|                       | 543   | 0,25           | 1,0  | 1,0        | 64,0  | <0,03       | 8,0   | 0,06        | 4,0   |
|                       | 568   | 1,0            | 1,0  | 16,0       | >64,0 | 1,0         | >16,0 | 4,0         | >16,0 |
|                       | 569   | 1,0            | 1,0  | 32,0       | >64,0 | 1,0         | >16,0 | 2,0         | >16,0 |
|                       | 1479  | 0,5            | 0,5  | >64,0      | >64,0 | 1,0         | >16,0 | >16,0       | >16,0 |
|                       | 1522  | 1,0            | 1,0  | >64,0      | >64,0 | 2,0         | >16,0 | >16,0       | >16,0 |
|                       | 1523  | 1,0            | 1,0  | >64,0      | >64,0 | 2,0         | >16,0 | >16,0       | >16,0 |
|                       | 1553  | 0,5            | 0,5  | >64,0      | >64,0 | 2,0         | >16,0 | >16,0       | >16,0 |
|                       | 1527  | 0,5            | 0,5  | >64,0      | >64,0 | 2,0         | >16,0 | >16,0       | >16,0 |
|                       | 1503  | 1,0            | 1,0  | >64,0      | >64,0 | 1,0         | >16,0 | >16,0       | >16,0 |
|                       | 1554  | 1,0            | 1,0  | >64,0      | >64,0 | 1,0         | >16,0 | >16,0       | >16,0 |
|                       | 1444  | 1,0            | 1,0  | 32,0       | >64,0 | 1,0         | >16,0 | 1,0         | 8,0   |
|                       | 1445  | 1,0            | 1,0  | 64,0       | >64,0 | 1,0         | 4,0   | >16,0       | >16,0 |
|                       | 1462  | 0,5            | 0,5  | 32,0       | >64,0 | 0,5         | >16,0 | 2,0         | >16,0 |
|                       | 1463  | 0,5            | 0,5  | >64,0      | >64,0 | 1,0         | >16,0 | >16,0       | >16,0 |
|                       | 1475  | 0,5            | 0,5  | 64,0       | >64,0 | 2,0         | >16,0 | 8,0         | >16,0 |
|                       | 1476  | 0,5            | 0,5  | >64,0      | >64,0 | 1,0         | >16,0 | 2,0         | >16,0 |
|                       | 1525  | 0,5            | 0,5  | 32,0       | >64,0 | 1,0         | >16,0 | >16,0       | >16,0 |
|                       | 1555  | 0,5            | 0,5  | 32,0       | >64,0 | 2,0         | >16,0 | 2,0         | >16,0 |
|                       | 1556  | 0,5            | 0,5  | 32,0       | >64,0 | 1,0         | >16,0 | >16,0       | >16,0 |
| <i>C krusei</i>       | 239/2 | 4,0            | 4,0  | >64,0      | >64,0 | 1,0         | >16,0 | 0,5         | >16,0 |
|                       | 43    | 1,0            | 1,0  | 32,0       | >64,0 | 2,0         | >16,0 | 0,5         | 8,0   |
|                       | 45    | 1,0            | 1,0  | 64,0       | >64,0 | 2,0         | >16,0 | 1,0         | 4,0   |
|                       | 149   | 1,0            | 1,0  | 64,0       | >64,0 | ≤0,03       | >16,0 | 0,12        | 16,0  |
|                       | 36    | 1,0            | 1,0  | 64,0       | >64,0 | 0,25        | 4,0   | 0,12        | 0,5   |
|                       | 37    | 1,0            | 1,0  | 64,0       | >64,0 | ≤0,03       | >16,0 | 0,06        | >16,0 |
|                       | 38    | 2,0            | 2,0  | 64,0       | >64,0 | 0,25        | 1,0   | 0,5         | 0,5   |
|                       | 296   | 2,0            | 2,0  | 64,0       | >64,0 | 0,25        | >16,0 | 0,25        | >16,0 |
|                       | 298   | 2,0            | 2,0  | 64,0       | >64,0 | 0,25        | >16,0 | 0,25        | >16,0 |
|                       | 330   | 2,0            | 2,0  | 64,0       | >64,0 | ≤0,03       | >16,0 | <0,03       | >16,0 |
|                       | 1185  | 1,0            | 1,0  | 64,0       | >64,0 | 2,0         | >16,0 | 8,0         | >16,0 |
|                       | 1382  | 0,5            | 0,5  | >64,0      | >64,0 | 1,0         | >16,0 | 0,5         | >16,0 |
|                       | 1405  | 0,5            | 0,5  | 64,0       | >64,0 | 1,0         | >16,0 | 0,5         | >16,0 |
|                       | 1459  | 0,5            | 0,5  | 64,0       | >64,0 | 1,0         | >16,0 | 0,5         | >16,0 |
|                       | 1460  | 0,5            | 0,5  | >64,0      | >64,0 | 1,0         | >16,0 | 1,0         | >16,0 |
|                       | 1480  | 0,5            | 0,5  | >64,0      | >64,0 | 1,0         | >16,0 | 1,0         | >16,0 |
|                       | 1481  | 1,0            | 1,0  | 64,0       | >64,0 | 1,0         | >16,0 | 1,0         | 8,0   |
| <i>C lusitaniae</i>   | 875   | 0,25           | 0,25 | 16,0       | >64,0 | 0,06        | >16,0 | 0,12        | >16,0 |
|                       | 874   | 0,25           | 0,25 | 16,0       | >64,0 | 0,06        | >16,0 | 0,12        | >16,0 |
| <i>C parapsilosis</i> | 124   | 0,5            | 1,0  | 1,0        | >64,0 | <0,03       | 4,0   | 0,06        | 4,0   |
|                       | 46    | 0,5            | 0,5  | 2,0        | >64,0 | 0,125       | 1,0   | 0,5         | 1,0   |
|                       | 47    | 0,5            | 0,5  | 2,0        | >64,0 | 0,125       | 1,0   | 0,5         | 1,0   |
|                       | 188   | 1,0            | 1,0  | 1,0        | >64,0 | 0,06        | >16,0 | 0,06        | >16,0 |

**Anexo 5: Continuação**

| LEVEDURA            | CEPA<br>No | ANFOTERICINA B<br>*CIM | * CFM | FLUCONAZOL<br>CIM | CFM   | CETOCONAZOL<br>CIM | CFM   | ITRACONAZOL<br>CIM | CFM   |
|---------------------|------------|------------------------|-------|-------------------|-------|--------------------|-------|--------------------|-------|
|                     | 191        | 1,0                    | 2,0   | 1,0               | >64,0 | 0,06               | >16,0 | 0,06               | >16,0 |
|                     | 192        | 1,0                    | 2,0   | 1,0               | >64,0 | 0,06               | >16,0 | 0,06               | >16,0 |
|                     | 193        | 1,0                    | 2,0   | 1,0               | >64,0 | 0,06               | >16,0 | 0,06               | >16,0 |
|                     | 194        | 1,0                    | 2,0   | 1,0               | >64,0 | 0,06               | >16,0 | 0,06               | >16,0 |
|                     | 125        | 0,5                    | 0,5   | 2,0               | >64,0 | 0,25               | 2,0   | 0,25               | 2,0   |
| <i>C tropicalis</i> | 730        | 0,12                   | 0,12  | 16,0              | >64,0 | 0,06               | >16,0 | 0,25               | >16,0 |
|                     | 742        | 0,25                   | 0,12  | 32,0              | >64,0 | 0,12               | 8,0   | 0,12               | >16,0 |
|                     | 1136       | 1,0                    | 1,0   | 1,0               | 32,0  | ≤0,03              | >16,0 | 0,12               | >16,0 |

\*CIM=concentração inibitória mínima e \*CFM=concentração fungicida mínima em µg/ml

**Anexo 6: Resultado dos testes de suscetibilidade realizados para as cepas dos 21 pacientes da Unidade de TMO**

| PACIENTE | CEPAS | DATA<br>COLETA | MATERIAL<br>CLÍNICO | CETOCONAZOL |      | ITRACONAZOL |      | ANFOTERICINA |      | FLUCONAZOL |     | LEVEDURA               |
|----------|-------|----------------|---------------------|-------------|------|-------------|------|--------------|------|------------|-----|------------------------|
|          |       |                |                     | CIM         | CFM  | CIM         | CFM  | CIM          | CFM  | CIM        | CFM |                        |
| ACSF     | 883   | 25/10/99       | SOF                 | <0,03       | 0,25 | 0,12        | 0,25 | 0,5          | 0,5  | 0,25       | >64 | <i>C. albicans</i>     |
|          | 863   | 18/10/99       | SOF                 | <0,03       | 0,25 | 0,12        | 0,25 | 0,12         | 0,12 | 0,25       | 1   | <i>C. albicans</i>     |
| AFO      | 124   | 14/03/97       | CAT                 | <0,03       | >16  | 0,06        | 4    | 0,5          | 0,5  | 1          | >64 | <i>C. parapsilosis</i> |
|          | 149   | 14/03/97       | SOF                 | <0,03       | >16  | 0,12        | 16   | 1            | 1    | 64         | >64 | <i>C. krusei</i>       |
|          | 43    | 31/03/97       | SANAL               | 2           | >16  | 0,5         | 8    | 1            | 1    | 32         | >64 | <i>C. krusei</i>       |
|          | 45    | 08/04/97       | SANAL               | 2           | >16  | 1           | 4    | 1            | 1    | 64         | >64 | <i>C. krusei</i>       |
| AMB      | 188   | 02/03/98       | SANG                | 0,06        | >16  | 0,06        | >16  | 1            | 1    | 1          | >64 | <i>C. parapsilosis</i> |
|          | 191   | 12/03/98       | SANG                | 0,06        | >16  | 0,06        | >16  | 1            | 1    | 1          | >64 | <i>C. parapsilosis</i> |
|          | 192   | 12/03/98       | SANG                | 0,06        | >16  | 0,06        | >16  | 1            | 1    | 1          | >64 | <i>C. parapsilosis</i> |
|          | 193   | 12/03/98       | SANG                | 0,06        | >16  | 0,06        | >16  | 1            | 1    | 1          | >64 | <i>C. parapsilosis</i> |
|          | 194   | 12/03/98       | SANG                | 0,06        | >16  | 0,06        | >16  | 1            | 1    | 1          | >64 | <i>C. parapsilosis</i> |
|          |       |                |                     |             |      |             |      |              |      |            |     |                        |
| BVB      | 36    | 19/03/97       | SANAL               | 0,25        | 4    | 0,12        | 0,5  | 1            | 1    | 64         | >64 | <i>C. krusei</i>       |
|          | 37    | 19/03/97       | SOF                 | <0,03       | >16  | 0,06        | >16  | 1            | 1    | 64         | >64 | <i>C. krusei</i>       |
|          | 46    | 19/03/97       | CAT                 | 0,12        | 1    | 0,5         | 1    | 1            | 1    | 2          | >64 | <i>C. parapsilosis</i> |
|          | 38    | 25/03/97       | SANAL               | 0,25        | 1    | 0,5         | 0,5  | 2            | 2    | 64         | >64 | <i>C. krusei</i>       |
|          | 47    | 25/03/97       | SURET               | 0,12        | 1    | 0,5         | 1    | 0,5          | 0,5  | 2          | >64 | <i>C. parapsilosis</i> |
|          |       |                |                     |             |      |             |      |              |      |            |     |                        |
| CAC      | 1382  | 12/06/00       | SOF                 | 1           | >16  | 0,5         | >16  | 0,5          | 0,5  | >64        | >64 | <i>C. krusei</i>       |
|          | 1405  | 17/06/00       | SOF                 | 1           | >16  | 0,5         | >16  | 0,5          | 0,5  | >64        | >64 | <i>C. krusei</i>       |
|          | 1459  | 10/07/00       | SOF                 | 1           | >16  | 0,5         | >16  | 0,5          | 0,5  | >64        | >64 | <i>C. krusei</i>       |
|          | 1460  | 10/07/00       | SANAL               | 1           | >16  | 1           | >16  | 0,5          | 0,5  | >64        | >64 | <i>C. krusei</i>       |
|          | 1480  | 17/07/00       | SOF                 | 1           | >16  | 1           | >16  | 0,5          | 0,5  | >64        | >64 | <i>C. krusei</i>       |
|          | 1481  | 17/07/00       | SANAL               | 1           | >16  | 1           | 8    | 1            | 1    | >64        | >64 | <i>C. krusei</i>       |
| DAM      | 874   | 28/out         | SANG                | 0,06        | >16  | 0,12        | >16  | 0,25         | 0,25 | 16         | >64 | <i>C. lusitanae</i>    |
|          | 875   | 28/out         | SANG                | 0,06        | >16  | 0,12        | >16  | 0,25         | 0,25 | 16         | >64 | <i>C. lusitanae</i>    |

# Anexo 6: Continuação

| PACIENTE | CEPAS | DATA<br>COLETA | MATERIAL<br>CLÍNICO | CETOCONAZOL |     | ITRACONAZOL |      | ANFOTERICINA |      | FLUCONAZOL |     | LEVEDURA             |
|----------|-------|----------------|---------------------|-------------|-----|-------------|------|--------------|------|------------|-----|----------------------|
|          |       |                |                     | CIM         | CFM | CIM         | CFM  | CIM          | CFM  | CIM        | CFM |                      |
| ES       | 1136  | 21/02/00       | SANAL               | <0,03       | >16 | 0,12        | >16  | 1            | 1    | 1          | 32  | <i>C. tropicalis</i> |
|          | 1185  | 13/03/00       | SANAL               | 2           | >16 | 8           | >16  | 0,5          | 0,5  | 64         | >64 | <i>C. krusei</i>     |
| GAM      | 884   | 25/10/99       | SANAL               | 0,25        | 1   | 0,06        | 0,12 | 0,25         | 0,25 | 2          | >64 | <i>C. glabrata</i>   |
|          | 885   | 26/10/99       | SANAL               | 0,25        | 4   | 1           | 8    | 0,25         | 0,25 | 2          | >64 | <i>C. glabrata</i>   |
|          | 894   | 03/11/99       | SANAL               | 0,25        | 0,5 | 1           | 4    | 0,25         | 0,25 | 4          | >64 | <i>C. glabrata</i>   |
|          | 909   | 08/11/99       | SANAL               | 0,5         | 4   | 1           | 16   | 0,5          | 0,5  | 8          | >64 | <i>C. glabrata</i>   |
|          | 490   | 08/02/99       | SANAL               | <0,03       | >16 | 0,25        | 16   | 0,5          | 0,5  | 0,25       | 1   | <i>C. albicans</i>   |
| GAR      | 538   | 17/03/99       | SANAL               | 1           | 16  | 2           | 16   | 0,5          | 0,5  | 16         | >64 | <i>C. glabrata</i>   |
|          | 544   | 23/03/99       | SANAL               | 1           | 16  | 2           | 16   | 1            | 1    | 16         | >64 | <i>C. glabrata</i>   |
|          | 570   | 30/03/99       | SANAL               | 1           | 16  | 2           | 16   | 1            | 1    | 16         | >64 | <i>C. glabrata</i>   |
|          | 716   | 13/07/99       | SANAL               | 0,12        | 16  | 0,25        | >16  | 0,5          | 0,5  | 4          | >64 | <i>C. glabrata</i>   |
| JBP      | 717   | 13/07/99       | SANAL               | 0,12        | 8   | 0,06        | 4    | 0,5          | 0,5  | 4          | >64 | <i>C. glabrata</i>   |
|          | 732   | 19/07/99       | SANAL               | 0,06        | >16 | 0,12        | >16  | 0,5          | 0,5  | 8          | >64 | <i>C. glabrata</i>   |
|          | 740   | 26/07/99       | SANAL               | 0,25        | 16  | 0,25        | >16  | 0,5          | 0,5  | 8          | >64 | <i>C. glabrata</i>   |
|          | 115   | 04/11/96       | SANAL               | <0,03       | >16 | 0,06        | >16  | 0,25         | 0,25 | 0,5        | >64 | <i>C. albicans</i>   |
| LFG      | 116   | 04/11/96       | SANAL               | <0,03       | >16 | 0,06        | >16  | 0,25         | 0,25 | 0,5        | >64 | <i>C. albicans</i>   |
|          | 146   | 11/03/97       | SANAL               | <0,03       | >16 | 0,06        | >16  | 0,25         | 0,25 | 0,5        | >64 | <i>C. albicans</i>   |
|          | 147   | 11/03/97       | SOF                 | <0,03       | 4   | 0,06        | >16  | 1            | 1    | 0,5        | >64 | <i>C. albicans</i>   |

Anexo 6: Continuação

| PACIENTE | CEPAS | DATA<br>COLETA CLÍNICO | MATERIAL |  | CEFTIOCONAZOL |     | ITRACONAZOL |     | ANFOTERICINA |     | FLUCONAZOL |     | LEVEDURA               |
|----------|-------|------------------------|----------|--|---------------|-----|-------------|-----|--------------|-----|------------|-----|------------------------|
|          |       |                        | CLÍNICO  |  | CIM           | CFM | CIM         | CFM | CIM          | CFM | CIM        | CFM |                        |
| LN       | 125   | 09/11/97               | SANAL    |  | 0,25          | 2   | 0,25        | 2   | 0,5          | 0,5 | 2          | >64 | <i>C. parapsilosis</i> |
|          | 171   | 06/01/98               | SANAL    |  | <0,03         | >16 | 0,06        | >16 | 1            | 1   | 1          | >64 | <i>C. albicans</i>     |
|          | 167   | 12/01/98               | SOF      |  | <0,03         | >16 | 0,06        | >16 | 1            | 1   | 1          | >64 | <i>C. albicans</i>     |
|          | 168   | 12/01/98               | SURET    |  |               |     |             |     | 1            | 1   |            |     | <i>C. albicans</i>     |
|          | 169   | 12/01/98               | SANAL    |  | <0,03         | >16 | 0,06        | >16 | 1            | 1   | 1          | >64 | <i>C. albicans</i>     |
|          | 170   | 16/01/98               | SOF      |  | <0,03         | >16 | 0,06        | >16 | 1            | 1   | 1          | >64 | <i>C. albicans</i>     |
|          | 172   | 19/01/98               | SNF      |  | <0,03         | >16 | 0,06        | >16 | 1            | 1   | 1          | >64 | <i>C. albicans</i>     |
|          | 173   | 19/01/98               | SANAL    |  | <0,03         | >16 | 0,06        | >16 | 1            | 1   | 1          | >64 | <i>C. albicans</i>     |
|          | 177   | 27/01/98               | SANAL    |  | <0,03         | >16 | 0,06        | >16 | 1            | 1   | 1          | >64 | <i>C. albicans</i>     |
|          | 178   | 27/01/98               | SURET    |  | <0,03         | >16 | <0,03       | >16 | 1            | 1   | 1          | >64 | <i>C. albicans</i>     |
|          | 179   | 27/01/98               | SANAL    |  | <0,03         | >16 | 0,06        | >16 | 1            | 1   | 1          | >64 | <i>C. albicans</i>     |
|          | 208   | 17/03/98               | SANAL    |  | <0,03         | >16 | 0,06        | >16 | 1            | 1   | 1          | >64 | <i>C. albicans</i>     |
|          | 209   | 17/03/98               | SOF      |  | <0,03         | >16 | 0,06        | >16 | 1            | 1   | 1          | >64 | <i>C. albicans</i>     |
| LPS      | 189   | 02/mar                 | SANGUE   |  | <0,03         | >16 | 0,06        | >16 | 2            | 2   | 1          | >64 | <i>C. albicans</i>     |
|          | 196   | 01/mar                 | SOF      |  | <0,03         | >16 | <0,03       | >16 | 2            | 2   | 1          | >64 | <i>C. albicans</i>     |
|          | 239/1 | 21/03/98               | SOF      |  | <0,03         | >16 | 0,06        | >16 | 2            | 2   | 1          | >64 | <i>C. albicans</i>     |
|          | 239/2 | 21/03/98               | SOF      |  | 1             | >16 | 0,5         | >16 | 8            | 8   | >64        | >64 | <i>C. krusei</i>       |
|          |       |                        |          |  |               |     |             |     |              |     |            |     |                        |
| MAO      | 1479  | 17/07/00               | SANAL    |  | 1             | >16 | >16         | >16 | 0,5          | 0,5 | >64        | >64 | <i>C. glabrata</i>     |
|          | 1522  | 31/07/00               | SNF      |  | 2             | >16 | >16         | >16 | 1            | 1   | >64        | >64 | <i>C. glabrata</i>     |
|          | 1523  | 31/07/00               | SANAL    |  | 2             | >16 | >16         | >16 | 1            | 1   | >64        | >64 | <i>C. glabrata</i>     |
|          | 1527  | 01/08/00               | CAT      |  | 0,5           | >16 | >16         | >16 | 0,5          | 0,5 | >64        | >64 | <i>C. glabrata</i>     |
|          | 1503  | 03/08/00               | CAT      |  | 0,5           | >16 | >16         | >16 | 1            | 1   | >64        | >64 | <i>C. glabrata</i>     |
|          | 1553  | 06/08/00               | SOF      |  | 2             | >16 | >16         | >16 | 1            | 1   | >64        | >64 | <i>C. glabrata</i>     |
|          | 1554  | 06/08/00               | CAT      |  | 0,5           | >16 | >16         | >16 | 1            | 1   | >64        | >64 | <i>C. glabrata</i>     |
|          |       |                        |          |  |               |     |             |     |              |     |            |     |                        |

Anexo 6: Continuação

| PACIENTE | CEPAS | DATA COLETA | MATERIAL CLÍNICO | MATERIAI CETOCONAZOL |      | ITRACONAZOL |     | ANEOTERICINA R |      | ELUCONAZOL |     | LEVEDURA             |
|----------|-------|-------------|------------------|----------------------|------|-------------|-----|----------------|------|------------|-----|----------------------|
|          |       |             |                  | CIM                  | CFM  | CIM         | CFM | CIM            | CFM  | CIM        | CFM |                      |
| MAVF     | 706   | 05/07/99    | SANAL            | <0,03                | 0,06 | <0,03       | >16 | 0,25           | 0,25 | 64         | 8   | <i>C. glabrata</i>   |
|          | 714   | 12/07/99    | SOF              | 0,25                 | >16  | 0,25        | >16 | 0,5            | 0,5  | 16         | >64 | <i>C. glabrata</i>   |
|          | 715   | 12/07/99    | SANAL            | 1                    | 8    | 0,5         | >16 | 0,25           | 0,25 | 64         | >64 | <i>C. glabrata</i>   |
|          | 730   | 18/07/99    | SOF              | 0,06                 | >16  | 0,25        | >16 | 0,12           | 0,12 | 16         | >64 | <i>C. tropicalis</i> |
|          | 731   | 18/07/99    | SOF              | 0,5                  | 2    | 0,5         | 8   | 0,25           | 0,25 | 32         | >64 | <i>C. glabrata</i>   |
|          | 741   | 24/07/99    | SOF              | 0,5                  | >16  | 0,5         | >16 | 0,25           | 0,25 | 8          | >64 | <i>C. glabrata</i>   |
|          | 742   | 24/07/99    | SOF              | 0,12                 | 8    | 0,12        | >16 | 0,25           | 0,25 | 32         | >64 | <i>C. tropicalis</i> |
| MBS      | 636   | 17/05/99    | SANAL            | 0,25                 | >16  | 0,25        | >16 | 0,25           | 0,25 | 8          | >64 | <i>C. glabrata</i>   |
|          | 650   | 24/07/99    | SANAL            | 0,25                 | >16  | 0,5         | >16 | 0,25           | 0,25 | 16         | >64 | <i>C. glabrata</i>   |
| MRSC     | 8     | 20/08/98    | SOF              | <0,03                | >16  | 0,12        | >16 | 0,5            | 0,5  | 0,5        | >64 | <i>C. albicans</i>   |
|          | 210   | 17/03/98    | SOF              | <0,03                | >16  | <0,03       | >16 | 0,25           | 0,25 | 1          | >64 | <i>C. albicans</i>   |
|          | 217   | 22/03/98    | SNF              | <0,03                | >16  | 0,06        | >16 | 1              | 1    | 0,5        | >64 | <i>C. albicans</i>   |
|          | 246   | 07/04/98    | SOF              | <0,03                | >16  | <0,03       | >16 | 0,5            | 0,5  | 0,5        | >64 | <i>C. albicans</i>   |
|          | 256   | 27/04/98    | SOF              | <0,03                | >16  | 0,06        | >16 | 1              | 1    | 0,5        | >64 | <i>C. albicans</i>   |
|          | 265   | 05/05/98    | SOF              | <0,03                | >16  | 0,06        | >16 | 0,12           | 0,12 | 0,5        | >64 | <i>C. albicans</i>   |
|          | 271   | 12/05/98    | SOF              | 0,06                 | >16  | 0,06        | >16 | 1              | 1    | 0,5        | >64 | <i>C. albicans</i>   |
|          | 292   | 27/07/98    | SANAL            | 0,25                 | >16  | 1           | >16 | 0,5            | 0,5  | 16         | >64 | <i>C. glabrata</i>   |
|          | 296   | 04/08/98    | SOF              | 0,25                 | >16  | 0,25        | >16 | 2              | 2    | 64         | >64 | <i>C. krusei</i>     |
|          | 298   | 10/08/98    | SOF              | 0,25                 | >16  | 0,25        | >16 | 2              | 2    | 64         | >64 | <i>C. krusei</i>     |
|          | 330   | 25/08/98    | SANAL            | <0,03                | >16  | <0,03       | 16  | 2              | 2    | 64>64      | >64 | <i>C. krusei</i>     |

Anexo 6: Continuação

| PACIENTE | CEPAS | DATA<br>COLETA CLÍNICO | MATERIAL | CETOCONAZOL |     | ITRACONAZOL |     | ANEOTERICINA R |     | FLUCONAZOL |     | LEVEDURA           |
|----------|-------|------------------------|----------|-------------|-----|-------------|-----|----------------|-----|------------|-----|--------------------|
|          |       |                        |          | CIM         | CFM | CIM         | CFM | CIM            | CFM | CIM        | CFM |                    |
| MV       | 542   | 22/03/99               | SOF      | 1           | 8   | 2           | >16 | 0,5            | 0,5 | 64         | >64 | <i>C. glabrata</i> |
|          | 543   | 22/03/99               | SANAL    | <0,03       | 8   | 0,06        | 4   | 0,5            | 0,5 | 1          | 64  | <i>C. glabrata</i> |
|          | 568   | 29/03/99               | SANAL    | 1           | >16 | 4           | >16 | 1              | 1   | 16         | >64 | <i>C. glabrata</i> |
|          | 569   | 29/03/99               | SNF      | 1           | >16 | 2           | >16 | 1              | 1   | 32         | >64 | <i>C. glabrata</i> |
| PS       | 97    | 22/09/97               | SOF      | <0,03       | >16 | 0,06        | >16 | 1              | 1   | 1          | >64 | <i>C. albicans</i> |
|          | 98    | 22/09/97               | SANAL    | <0,03       | >16 | 0,12        | >16 | 1              | 1   | 1          | >64 | <i>C. albicans</i> |
|          | 99    | 29/09/97               | SOF      | <0,03       | >16 | 0,06        | >16 | 1              | 1   | 0,5        | >64 | <i>C. albicans</i> |
| RP       | 58    | 15/07/97               | SOF      | 1           | >16 | >16         | >16 | 1              | 1   | >64        | >64 | <i>C. glabrata</i> |
|          | 61    | 08/07/97               | SURET    | 1           | >16 | >16         | >16 | 1              | 1   | >64        | >64 | <i>C. glabrata</i> |
|          | 62    | 08/07/97               | SANAL    | 2           | >16 | >16         | >16 | 1              | 1   | >64        | >64 | <i>C. glabrata</i> |
|          | 59    | 15/07/97               | SURET    | 1           | >16 | >16         | >16 | 1              | 1   | >64        | >64 | <i>C. glabrata</i> |
|          | 60    | 15/07/97               | SANAL    | 2           | >16 | >16         | >16 | 1              | 1   | >64        | >64 | <i>C. glabrata</i> |
|          | 71    | 22/07/97               | SOF      | 1           | >16 | >16         | >16 | 1              | 1   | >64        | >64 | <i>C. glabrata</i> |
|          | 72    | 04/08/97               | SURET    | 1           | >16 | >16         | >16 | 1              | 1   | >64        | >64 | <i>C. glabrata</i> |
|          | 73    | 04/08/97               | SANAL    | 2           | >16 | >16         | >16 | 1              | 1   | >64        | >64 | <i>C. glabrata</i> |
|          | 1444  | 03/07/00               | SOF      | 0,25        | >16 | 1           | 8   | 1              | 1   | 32         | >64 | <i>C. glabrata</i> |
|          | 1445  | 03/07/00               | SANAL    | 1           | 4   | >16         | >16 | 1              | 1   | 64         | >64 | <i>C. glabrata</i> |
| RPRR     | 1462  | 10/07/00               | SOF      | 0,25        | >16 | 2           | >16 | 0,5            | 0,5 | 32         | >64 | <i>C. glabrata</i> |
|          | 1463  | 10/07/00               | SANAL    | 1           | >16 | >16         | >16 | 0,5            | 0,5 | >64        | >64 | <i>C. glabrata</i> |
|          | 1475  | 17/07/00               | SNF      | 2           | >16 | 8           | >16 | 0,5            | 0,5 | 64         | >64 | <i>C. glabrata</i> |
|          | 1476  | 17/07/00               | SOF      | 0,25        | >16 | 2           | >16 | 0,5            | 0,5 | >64        | >64 | <i>C. glabrata</i> |
|          | 1525  | 31/07/00               | SANAL    | 1           | >16 | >16         | >16 | 0,5            | 0,5 | 32         | >64 | <i>C. glabrata</i> |
|          | 1555  | 06/08/00               | SOF      | 0,25        | >16 | 2           | >16 | 0,5            | 0,5 | 32         | >64 | <i>C. glabrata</i> |
|          | 1556  | 07/08/00               | SANAL    | 1           | >16 | >16         | >16 | 0,5            | 0,5 | 32         | >64 | <i>C. glabrata</i> |
|          |       |                        |          |             |     |             |     |                |     |            |     |                    |
|          |       |                        |          |             |     |             |     |                |     |            |     |                    |
|          |       |                        |          |             |     |             |     |                |     |            |     |                    |