

# Infecções Fúngicas

## Análise Estatística e Terapêutica

2003-2008

### Unidade de Queimados

### Hospitais da Universidade de Coimbra

João Rui Abade Mendes de Abreu

6º Ano

[jruideabreu@gmail.com](mailto:jruideabreu@gmail.com)

#### Palavras-Chave

fungo, doente queimado, A.S.Q., antifúngico, terapêutica, anfotericina, candidíase, aspergilose, tricosporonose

#### Resumo

As infecções hospitalares são um dos principais factores responsáveis pelo prolongamento do período de internamento dos doentes. Estas são provocadas por diversos microrganismos, nomeadamente os fungos. Neste trabalho avaliou-se a terapêutica instituída aos doentes com infecções fúngicas internados na Unidade de Queimados (U.Q.) dos Hospitais Universitários de Coimbra (H.U.C.), entre Janeiro de 2003 e Dezembro de 2008. Neste grupo de doentes, a infecção fúngica mais frequente foi por *Candida albicans*, sendo o género *Candida* o mais frequentemente isolado. O antifúngico mais prescrito nestes doentes foi a Anfotericina B, seguido pelo Voriconazol, Fluconazol e Caspofungina. Verificou-se que a mortalidade no grupo de doentes queimados com infecção fúngica é superior à da globalidade dos doentes internados na U.Q. dos H.U.C.. Concluiu-se que a terapêutica instituída no tratamento deste tipo de doentes se encontra adequada às infecções fúngicas encontradas.

## Introdução

É consensual que as *infecções hospitalares* são dos principais factores responsáveis pelo prolongamento do internamento dos doentes, afectando a maioria dos serviços e estando ainda relacionadas com um aumento da mortalidade. Por outro lado, são responsáveis por enormes gastos de recursos humanos e económicos, factores também sempre a ter em consideração.

O seu surgimento advém da acção cumulativa de múltiplos factores, entre os quais a presença de diversos patogénios e a sua interacção com hospedeiros imunocomprometidos.

O uso inadequado de antibióticos leva muitas vezes à selecção de microorganismos multirresistentes, “superbactérias” que originam problemas de resolução terapêutica cada vez mais difícil, ou então fungos, não menos problemáticos

Os *fungos* compreendem um vasto grupo de organismos classificados como um Reino pertencente ao domínio Eucariota. Entre as suas variadas características está a capacidade de colonizar todos os ambientes do planeta, incluindo os seres humanos, sendo responsáveis por um grande número de doenças designadas por micoses. Estas, podendo ser superficiais ou profundas, surgem quando estão reunidas as condições ideais para a colonização e proliferação, tais como: humidade e temperatura elevadas e diminuição das defesas do hospedeiro. A considerar pela sua incidência, temos o género *Candidae*, capaz de um envolvimento multi-orgânico, e o género *Aspergillus*, agressivo e rapidamente fatal.

As *queimaduras* são lesões na pele e tecidos subjacentes, provocadas pela interacção com uma fonte de calor ou frio, electricidade, químicos, radiações e fricção. Os principais agentes responsáveis destas são a chama, líquido fervente e vapor, explosão, passagem directa de corrente eléctrica ou *flash* (clarão provocado pela corrente eléctrica, cujos efeitos se assemelham à queimadura térmica) e o contacto com superfícies quentes ou frias.

A grande maioria das queimaduras é limitada em termos de área, sendo a **Área Corporal Queimada** (ACQ) a área de superfície corporal lesada pelas queimaduras. Podem ainda ser classificadas em três graus (primeiro grau, segundo grau e terceiro grau) em função da penetração nos tecidos (Hendon, 1996):

- Queimadura de Primeiro Grau: Superficial, atingindo apenas a epiderme. Resulta da exposição momentânea a um agente lesivo ou da exposição prolongada a agentes de acção lenta (ex. radiações solares). Provoca uma dor uniforme, aguda, sem posição de alívio ou agravamento. Tem uma boa resposta a loções hidratantes ou cremes gordos. Edematosa, não exsudativa. Cura espontaneamente após uma semana.
- Queimadura de Segundo Grau: Abrange a totalidade da epiderme e parte da derme. Surge da exposição, por um curto intervalo de tempo, a líquidos ferventes ou a agentes químicos e chama. Provoca uma dor dormente com momentos de hiperactividade, sensível ao ar e a mudanças de temperatura. A área é edematosa, e exsudativa acompanhada de flictenas. Cura espontaneamente entre 14 a 21 dias.
- Queimaduras de Terceiro Grau: Atinge a derme e eventualmente locais mais profundos. Comum à exposição prolongada a uma fonte de elevada energia térmica ou químico. Indolor, excepto quando sujeitas a elevada pressão. A área queimada é seca, rígida e sem elasticidade. Há destruição das terminações nervosas, folículos pilosos e glândulas sebáceas. Não sendo possível a cura espontânea a recuperação passa obrigatoriamente pelo tratamento cirúrgico (desbridamento; enxerto).

Existem ainda patologias, tal como o Síndrome de Lyell, causadoras de lesões fisiopatologicamente semelhantes a queimaduras.

Porque há profanação da barreira exterior que protege o nosso organismo (a pele), um doente queimado torna-se particularmente susceptível a todo o tipo de infecções (Branski, 2009) tendo estas uma maior gravidade quando há introdução de elementos externos (sondas, catéteres, tubos endotraqueais, etc), muitas vezes necessários nas Unidades de Queimados. Por isso, e perante uma infecção fúngica num doente queimado, é obrigatório isolar o doente de potenciais focos contaminantes, ao mesmo tempo que urge instituir uma terapêutica adequada. Em termos de anti-fúngicos os principais actualmente a considerar são a Anfotericina B Lipossómica (Ambisome® - Sol. Inj. Ext. 50mg), os Azóis (Fluconazol, Voriconazol (Vfend®), etc.) e as Candinas (Caspofungina (Candidas®), etc.).

Como tal, a infecção nosocomial continua a ser um grande desafio que a Medicina irá enfrentar durante o presente século, e em particular a infecção fúngica quando perante um doente queimado. Antevendo tal cenário, é fulcral a realização de estudos terapêuticos retrospectivos pois só assim se conseguirá evoluir melhorando as técnicas e protocolos. Tanto mais quando a informação a este respeito disponível na literatura em Portugal escasseia.

## **Objectivos**

Com este trabalho pretende-se analisar a incidência de infecções fúngicas na Unidade de Queimados (U.Q.) dos Hospitais da Universidade de Coimbra (H.U.C.), assim como a terapêutica instituída neste Serviço para o tratamento destas infecções e ainda os resultados obtidos por esta.

## **Métodos**

Foram analisados os processos dos doentes internados na U.Q. dos H.U.C. entre Janeiro de 2003 e Dezembro de 2008 que desenvolveram uma superinfecção fúngica. Recolheram-se diversos elementos demográficos acerca do doente (como: idade, sexo), motivo de

internamento (causa de queimadura, percentagem de corpo queimada, data e duração do internamento, agente causal da infecção fúngica, destino do doente), terapêutica (data de início da terapêutica, antifúngico utilizado, duração da terapêutica). A análise dos dados recolhidos foi feita utilizando o programa SPSS v17.0. Foram consideradas significativas diferenças para  $P < 0,05$ . Estas foram analisadas através de testes padronizados (como: ANOVA, Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, Coeficiente de Spearman,  $\chi^2$ )

## Resultados

### a) Dados Demográficos

Durante o período de estudo (Janeiro de 2003 a Dezembro de 2008), foram internados 1051 doentes na U.Q. dos H.U.C., sendo que 13,70% desses doentes apresentaram uma infecção fúngica (Tabela I e Figura 1 e 2). Essa percentagem não variou significativamente nos diferentes anos de estudo, excepto no ano de 2007, em que é claramente menor – 7,53% (Tabela I e Figura 1 e 2).

**Tabela I** – *Infecções Fúngicas na U.Q. dos H.U.C.*: Distribuição das infecções fúngicas por ano e durante o período de estudo (2003-2008)

Período	Número de Doentes com Infecção Fúngica	Total de Doentes Internados na U.Q. dos H.U.C.	Percent. de Doentes com Infecção Fúngica
Ano 2003	26	159	16,35%
Ano 2004	18	172	10,47%
Ano 2005	30	172	17,44%
Ano 2006	29	181	16,02%
Ano 2007	14	186	7,53%
Ano 2008	29	181	16,02%
De 2003 a 2008	146	1051	13,89%

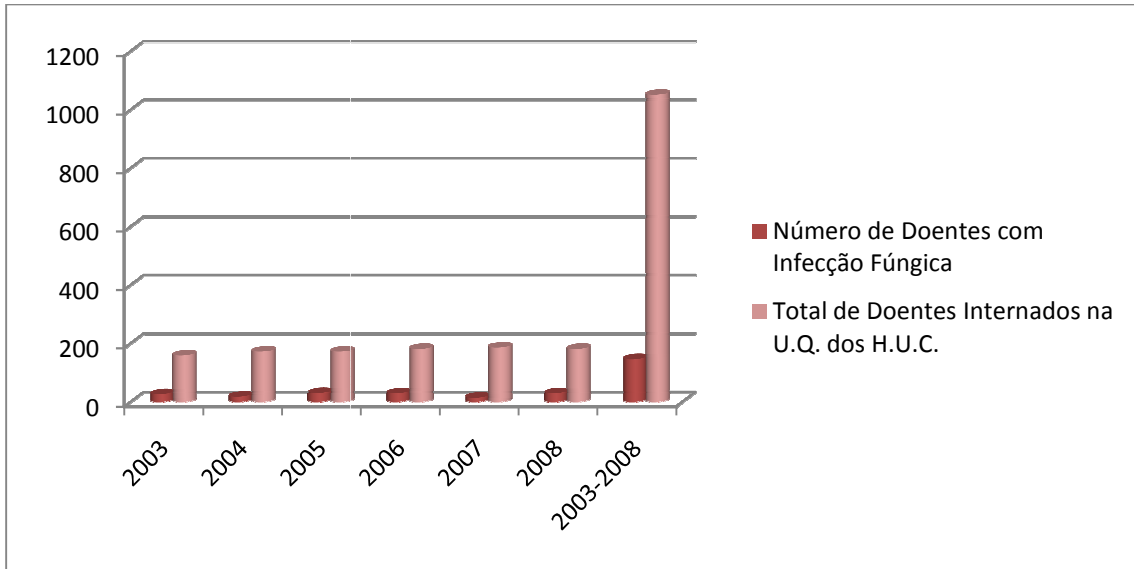


Figura 1 – *Infeções Fúngicas na U.Q. dos H.U.C.*: Distribuição das infeções fúngicas por ano e durante o período de estudo (2003-2008)

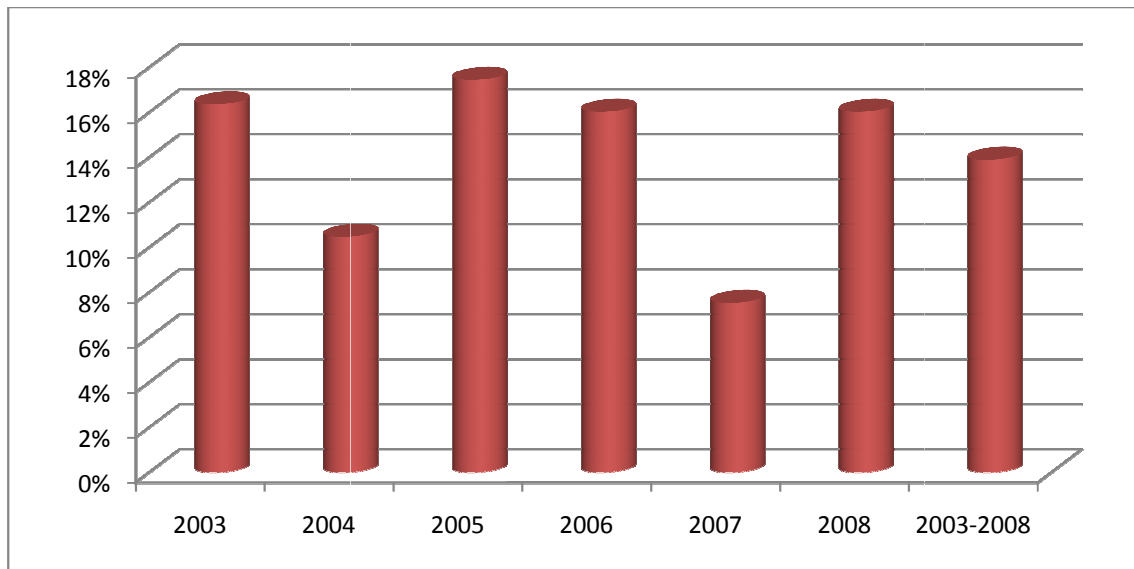
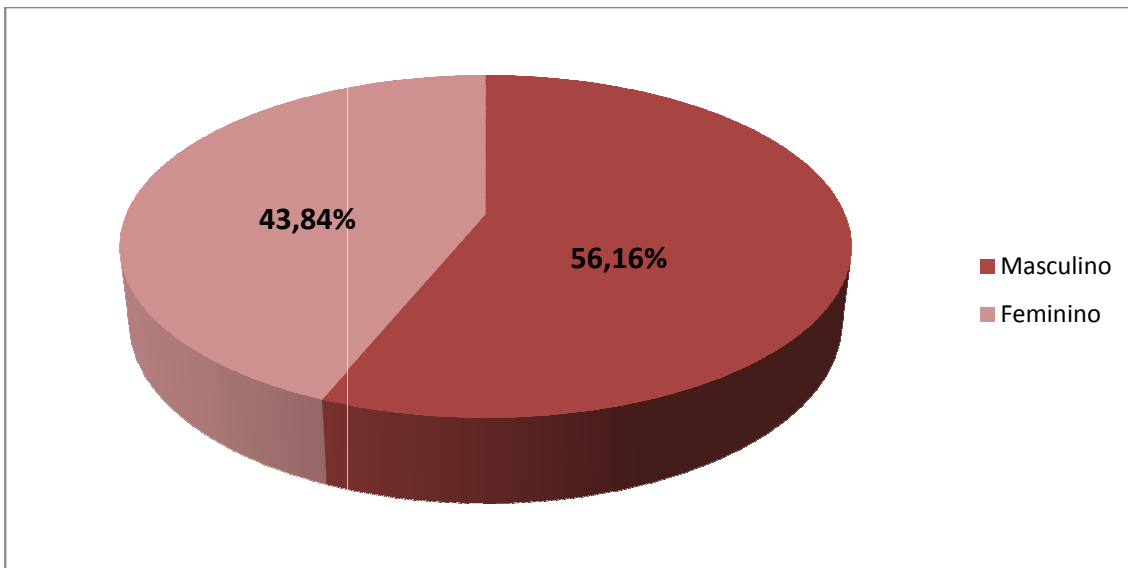


Figura 2 – *Infeções Fúngicas na U.Q. dos H.U.C.*: Percentagem de doentes com infeção fúngica na U.Q. dos H.U.C. (2003-2008)

Relativamente à distribuição por sexos da amostra em estudo, 82 doentes pertenciam ao sexo masculino (56,2%) e sendo os restantes 64 do sexo feminino (43,8%) (Figura 3).



**Figura 3** – Distribuição por sexo (2003- 2008): 56,2% dos doentes com infecção fúngica eram do sexo masculino, sendo os restantes 43,8% do sexo feminino.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre sexos (teste de Mann-Whitney com  $p=0,114$ ).

A idade média dos doentes internados na U.Q. dos H.U.C. com infecção fúngica no período de estudo foi de  $62,67 \pm 21,75$  anos (intervalo de confiança a 95% de [59,08 ; 66,27]), tendo o doente mais novo 14 anos e o mais velho 96 anos.

Não se registaram diferenças estatisticamente significativas nas idades entre os diferentes anos do estudo (teste de Kruskal-Wallis,  $p=0,208$ ). No entanto, registaram-se diferenças estatisticamente significativas entre as populações masculina e feminina (teste de Mann-Whitney,  $p<0,001$ ), sendo a média das idades superior na população feminina ( $71,81 \pm 13,19$  anos, intervalo de confiança a 95%: [68,31 ; 75,31]) em relação à na masculina ( $55,68 \pm 25,10$ , intervalo de confiança a 95%: [49,78 ; 61,58]) (Figura 4).

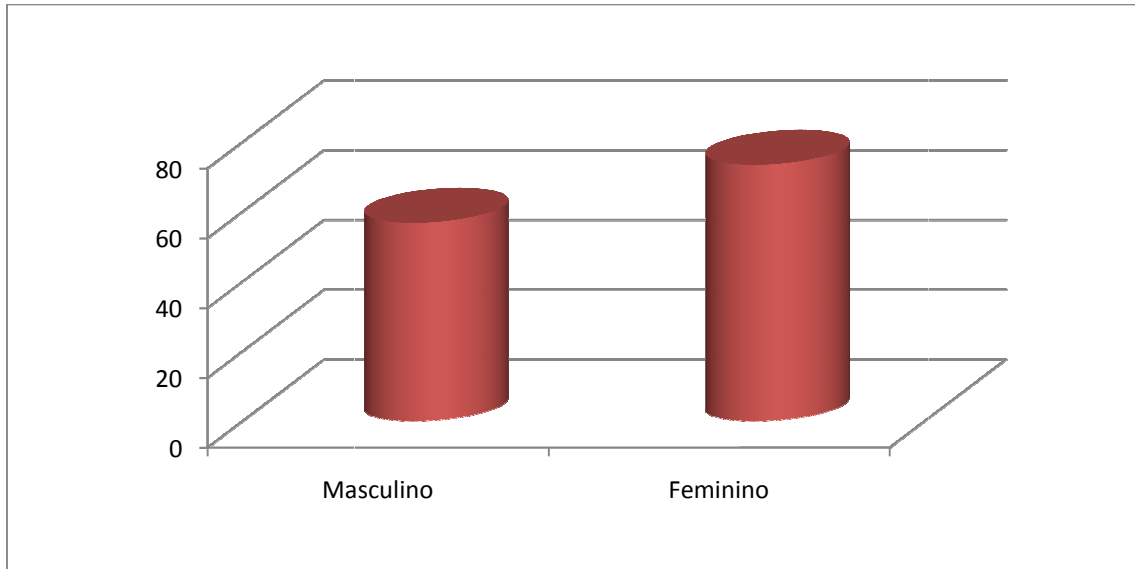


Figura 4 – Média de Idade dos doentes por Sexo (2003-2008): Verifica-se uma diferença estatisticamente significativa entre a média das idades nos dois grupos de sexo (Teste de Mann-Whitney com  $p < 0,001$ )

### b) Etiopatogenia das Queimaduras

Relativamente à causa da queimadura que levou ao internamento destes doentes na U.Q. dos H.U.C., a mais frequente foi a queimadura por fogo, seguida das por líquido fervente, explosão e queimadura eléctrica. Os restantes doentes encontraram-se igualmente distribuídos pelas restantes causas (Figura 5).

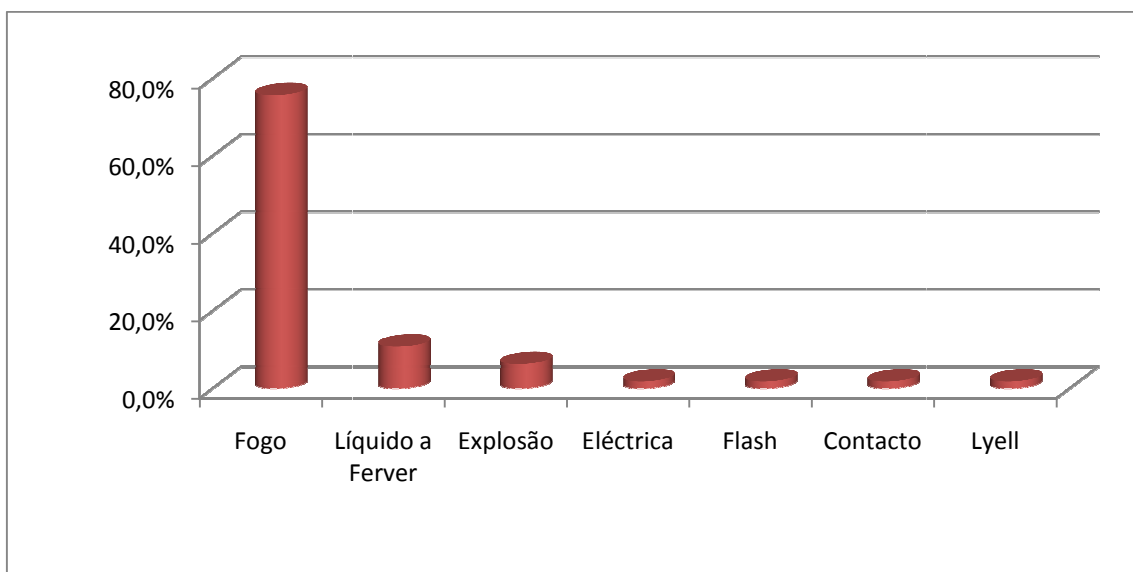


Figura 5 – Causa das Queimaduras (2003-2008): A causa mais frequente foi queimadura por fogo (71,9%), seguida por líquido a ferver (11,0%), explosão (7,5%) e eléctrica (4,1%). As restantes causas encontravam-se igualmente distribuídas (1,4%).



A distribuição das idades pelas três causas mais frequentes encontra-se representada na Tabela II. Encontram-se diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em questão (teste de Kruskal-Wallis com  $p < 0,001$ ), determinadas pela menor média de idades encontrada para o grupo de doentes queimados devido a explosão.

**Tabela II – Distribuição da média de idades pelas 3 causas mais frequentes de queimadura (2003-2008):**  
 Verificou-se uma menor média de idade dos doentes queimados devido a explosão, sendo esta estatisticamente diferente das restantes (teste de Kruskal Wallis com  $p < 0,001$ ).

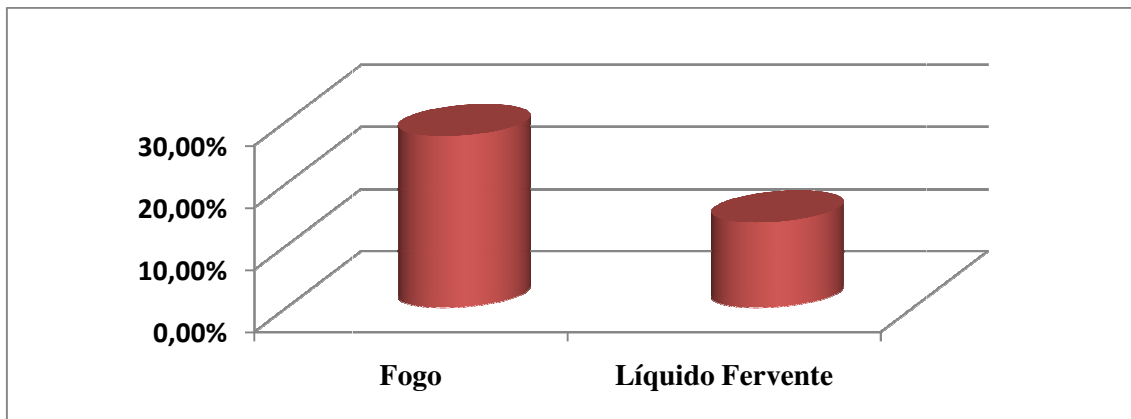
Causa	Média	Erro Padrão	Mín.	Máx.	Inter. de Conf. a 95%
Fogo	66,87	2,21	16	96	[62,48 ; 71,26]
Líqu. Ferv.	70,23	5,89	27	90	[57,41 ; 83,05]
Exp.	39,33	5,38	24	68	[26,93 ; 51,74]

Na tabela III encontra-se a distribuição das causas de queimadura por sexos, onde as causas de queimadura diferentes de fogo se encontram agrupadas de modo a puderem realizar-se análises estatísticas. O teste de  $\chi^2$  não revela diferenças estatisticamente significativas entre os sexos ( $p=0,714$ ).

**Tabela III – Distribuição das causas de queimadura por sexo (2003-2008):** Não se verificam diferenças estatisticamente significativas nas causas de queimadura entre os dois sexos (teste de  $\chi^2$  com  $p=0,714$ ).

		Causa		Total	
		Fogo	Outras		
Sexo	Masculino	Observados	58	24	82
		Percentagem	70,7%	29,3%	100,0%
	Feminino	Observados	47	17	64
		Percentagem	73,4%	26,6%	100,0%
Total		Observados	105	41	146
		Percentagem	71,9%	28,1%	100%

No que diz respeito à Área Corporal Queimada (ACQ), a média encontrada para os doentes neste período foi de  $25,82 \pm 19,11\%$ , com intervalo para a média da população de queimados a 95% de [22,69; 28,96]. A sua distribuição pelas duas causas mais frequentes (Figura 6) demonstra uma maior percentagem de queimadura nos doentes queimados por fogo, que é significativamente diferente da SCQ dos doentes queimados por Líquido a Ferver (teste de Mann-Whitney com  $p < 0,001$ ).



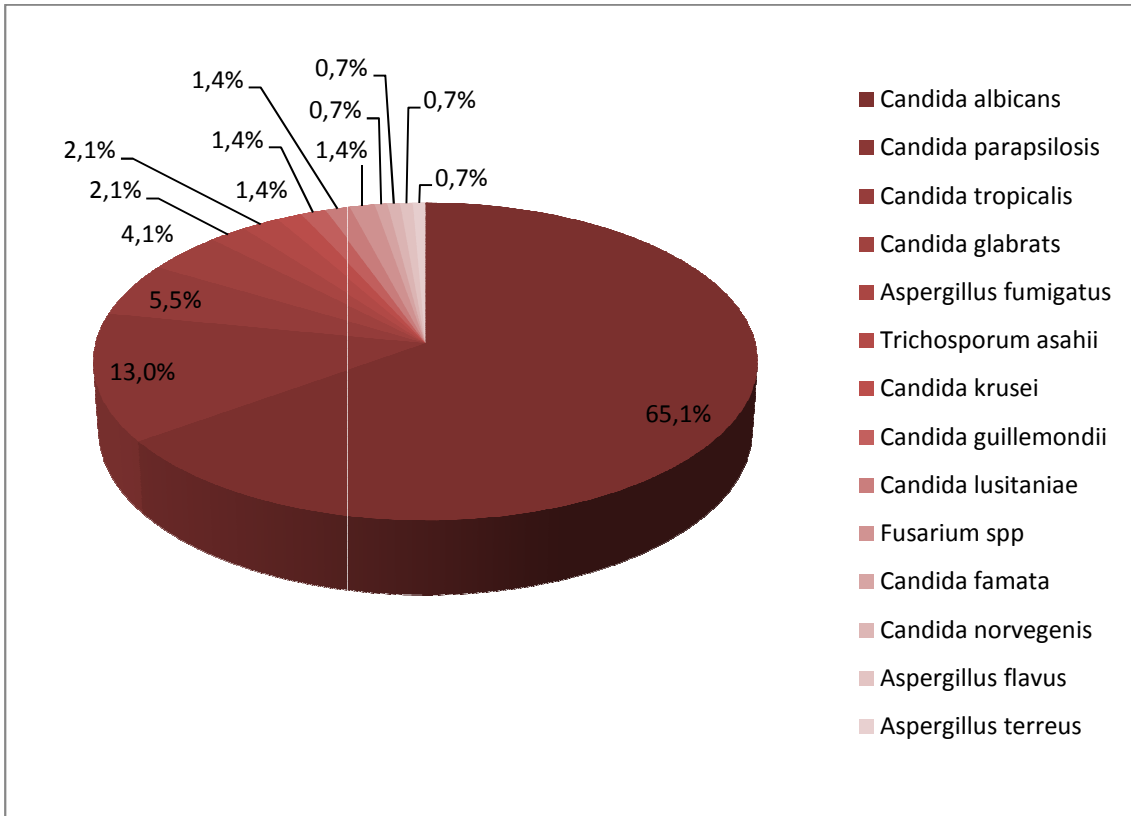
**Figura 6** – Secção Corporal Queimada (SCQ) por causa de queimadura (2003-2008): Na queimadura por fogo, a SCQ é maior ( $27,56\% \pm 17,37$ , com intervalo de confiança a 95% de [23,82 ; 31,31]) do que a da segunda causa mais frequente – Líquido a Ferver ( $13,00 \pm 17,77$ , com intervalo de confiança a 95% de [2,26 ; 23,74]).

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na ACQ entre os diferentes anos (teste ANOVA de um factor com  $p = 0,241$ ).

### c) Infecção Fúngica

A infecção fúngica mais frequentemente encontrada na nossa amostra foi *Candida albicans* (65,1% dos doentes), seguida por *Candida parapsilosis* (13,0%), *Candida tropicalis* (5,5%) e *Candida glabrata* (4,1%). As infecções por *Aspergillus* foram as menos frequentes. A distribuição das infecções fúngicas encontra-se representada no Figura 7.

Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas na distribuição do agente causal das infecções fúngicas quando comparadas com as diferentes causas de queimadura (teste de  $\chi^2$ ,  $p > 0,05$ ).



**Figura 7** – Infecções fúngicas na U.Q. dos H.U.C. (2003-2008): A infecção mais frequente foi por *Candida albicans* (65,1%). As restantes infecções apresentam as seguintes percentagens (pela ordem apresentada na figura): 13,0%, 5,5%, 4,1%, 2,1%, 2,1%, 1,4%, 1,4%, 1,4%, 1,4%, 0,7%, 0,7%, 0,7%, 0,7%.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre as diferentes etiologias das micoses (teste de Kruskal-Wallis com  $p=0,497$ , considerando as 3 categorias com maior frequência da etiologia da infecção fúngica).

Igualmente, comparando a etiologia das micoses mais frequentes com a SCQ desses doentes não se encontraram diferenças estatisticamente significativas (teste de Kruskal-Wallis com  $p=0,468$ ).

A distribuição das SCQ por etiologia da infecção encontra-se na tabela IV.

**Tabela IV – Distribuição de SCQ pelos 4 fungos mais frequentes (2003-2008):** Não se verificam diferenças entre as percentagens de SCQ nos grupos considerados (teste de Kruskall Wallis com  $p=0,468$ ).

Fungo	Méd	Erro Padrão	Mín	Máx	Interv. de Confi. a 95%
<i>C. alb.</i>	26,70	2,26	3	93	[22,2 ; 31,2]
<i>C. par.</i>	22,18	4,37	1	50	[12,92 ; 31,43]
<i>C.trop.</i>	19,71	3,97	7	29	[9,99 ; 29,44]
<i>C.glab.</i>	17,17	3,68	4	28	[7,70 ; 26,63]

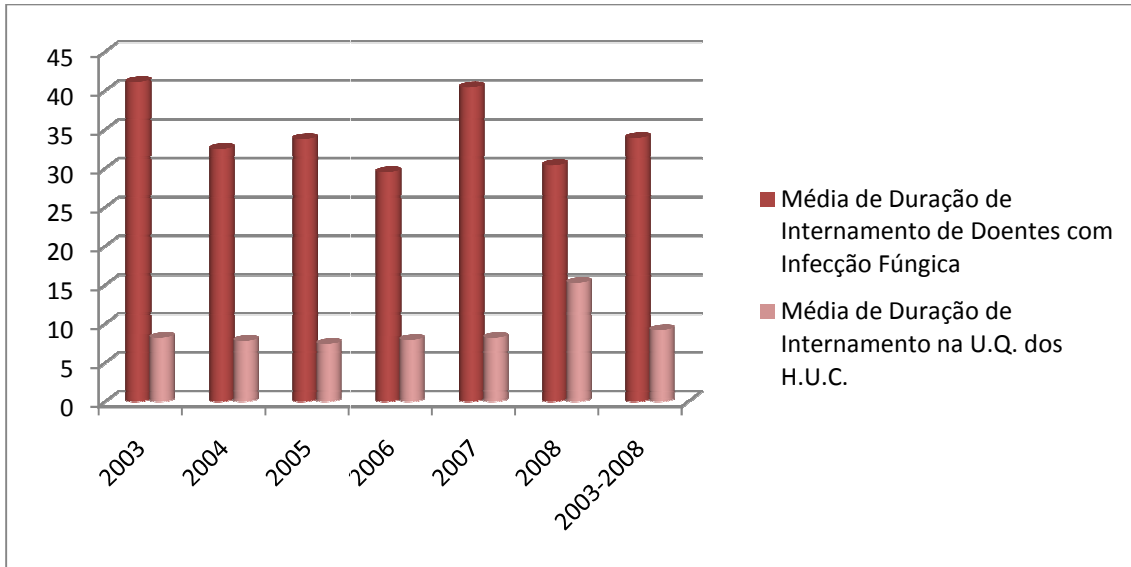
#### d) Duração do Internamento vs. Terapêutica Instituída

A média da duração do internamento para os doentes da U.Q. com infecção fúngica no período de estudo foi de  $33,92 \pm 21,11$  dias (intervalo de confiança para a média a 95% de [30,46 ; 37,39]), com um mínimo de 3 dias e um máximo de 131 dias. As médias de duração de internamento de todos os doentes internados na U.Q. dos H.U.C. e dos doentes com infecção fúngica pelos vários anos encontra-se representada na Tabela V e no Figura 8.

Não foi encontrada relação entre a duração do internamento e a SCQ (Coeficiente de Spearman com  $p=0,937$ ).

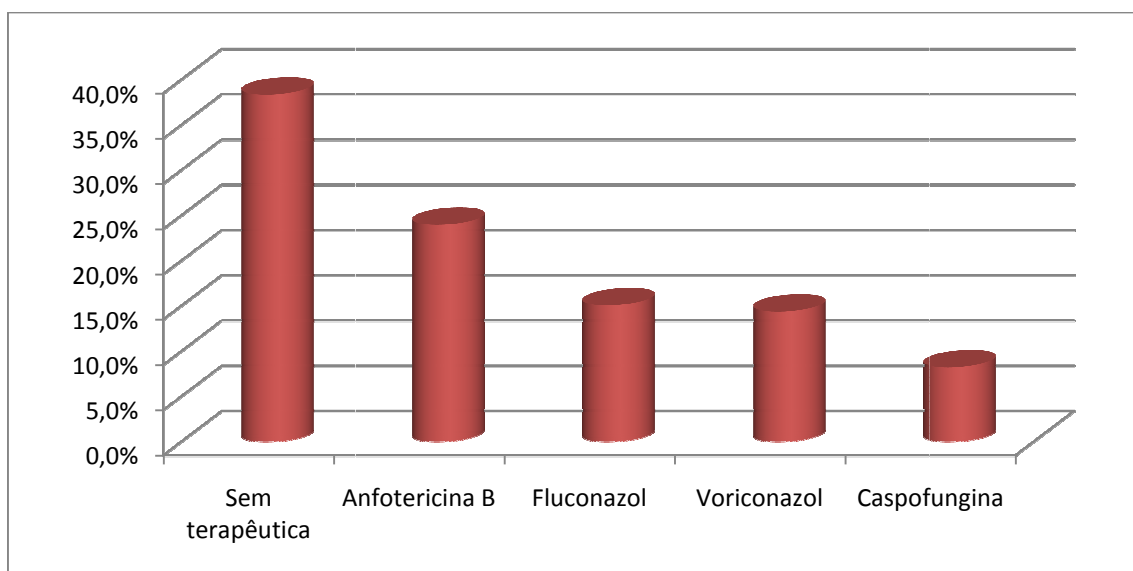
**Tabela V – Média de duração de internamento (2003-2008):** Verifica-se que há uma duração maior do internamento dos doentes queimados com superinfecção fúngica que da globalidade dos doentes da U.Q. dos H.U.C. (teste t-de Student com  $p<0,05$  para cada um anos representados).

Período	Méd. de Duração de Inter. de Doentes com I. F.	Méd. de Duração de Inter. da Globalidade de Doentes
Ano 2003	41,12 dias	8,21 dias
Ano 2004	32,5 dias	7,81 dias
Ano 2005	33,77 dias	7,41 dias
Ano 2006	29,52 dias	7,93 dias
Ano 2007	40,42 dias	8,20 dias
Ano 2008	30,41 dias	15,28 dias
De 2003 a 2008	33,92 dias	9,18 dias



**Figura 8** – Média de duração de internamento (2003-2008): Verifica-se que há uma duração maior do internamento dos doentes queimados com superinfecção fúngica que da globalidade dos doentes da U.Q. dos H.U.C..

Relativamente à terapêutica antifúngica instituída a estes doentes, a 38,4% não foi administrado qualquer fármaco. Nos restantes doentes, o fármaco mais prescrito foi a Anfotericina B Lipossómica (Ambisome®) (24,0%), seguida por Fluconazol (15,1%), Voriconazol (Vfend®) (14,4%) e Caspofungina (Cancidas®) (8,2%) (Figura 9).



**Figura 9** – Terapêutica instituída nos doentes queimados com superinfecção fúngica (2003-2008): O fármaco mais utilizado foi a Anfotericina B, sendo a Caspofungina o menos utilizado.

No que diz respeito à duração da terapêutica instituída, na Tabela VI encontram-se representados os dados referentes ao período 2003-2008. Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre a duração da terapêutica com dos diferentes anti-fúngicos (teste de Kruskall-Wallis com  $p=0,272$ ) ou entre a duração da terapêutica para as três infecções fúngicas mais frequentes (teste de Kruskall-Wallis com  $p=0,252$ ), em nenhum dos nãoos em estudo.

**Tabela VI – Média de duração da terapêutica 2003-2008**

<b>Antifúngico</b>	<b>Méd.</b>	<b>Erro Padrão</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Intervalo de Confiança a 95%</b>
<b>Anfotericina B</b>	15,87	2,09	2	51	[11,67 ; 20,07]
<b>Voriconazol</b>	13,44	2,95	3	54	[7,23 ; 19,66]
<b>Caspofungina</b>	13,0	2,21	2	22	[7,90 ; 18,10]
<b>Fluconazol</b>	10,05	1,56	2	29	[6,78 ; 13,33]
<b>Total</b>	13,92	1,23	2	54	[11,47 ; 16,37]

Encontrou-se uma correlação positiva entre a duração do internamento e a duração da terapêutica ( $p=9,96 \times 10^{-9}$ ) (Figura 10) e entre a SCQ e a duração da terapêutica ( $p=0,019$ ) (Figura 11).

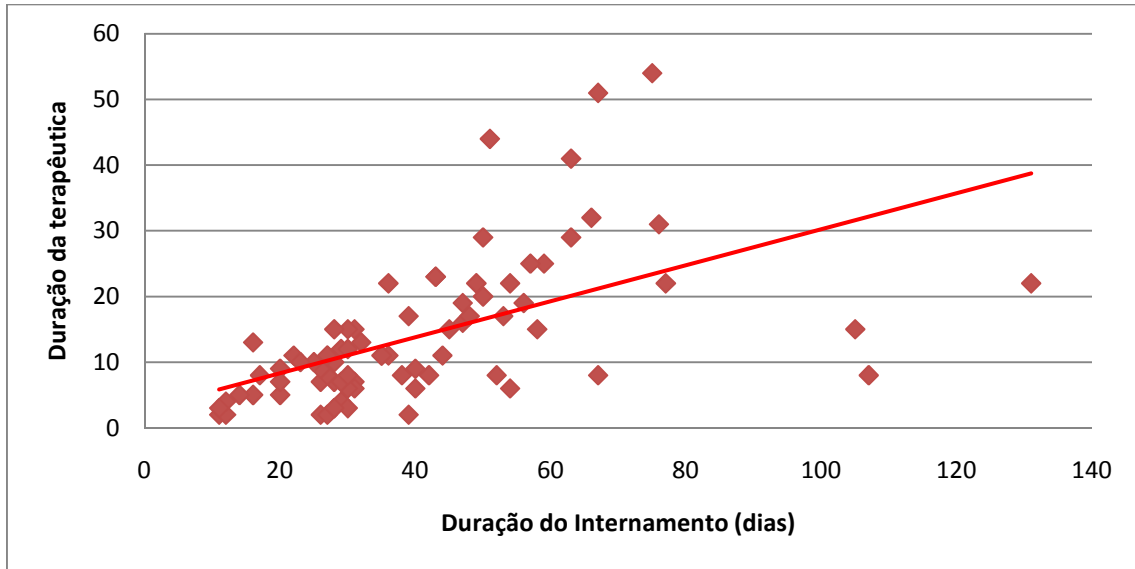


Figura 10 – *Duração do Internamento vs. Duração da Terapêutica (2003-2008)*: Verifica-se uma correcção positiva entre a duração do internamento e a duração da terapêutica (Coeficiente de Spearman,  $r^2=0,31$  e  $p=9,96 \times 10^{-8}$ ).

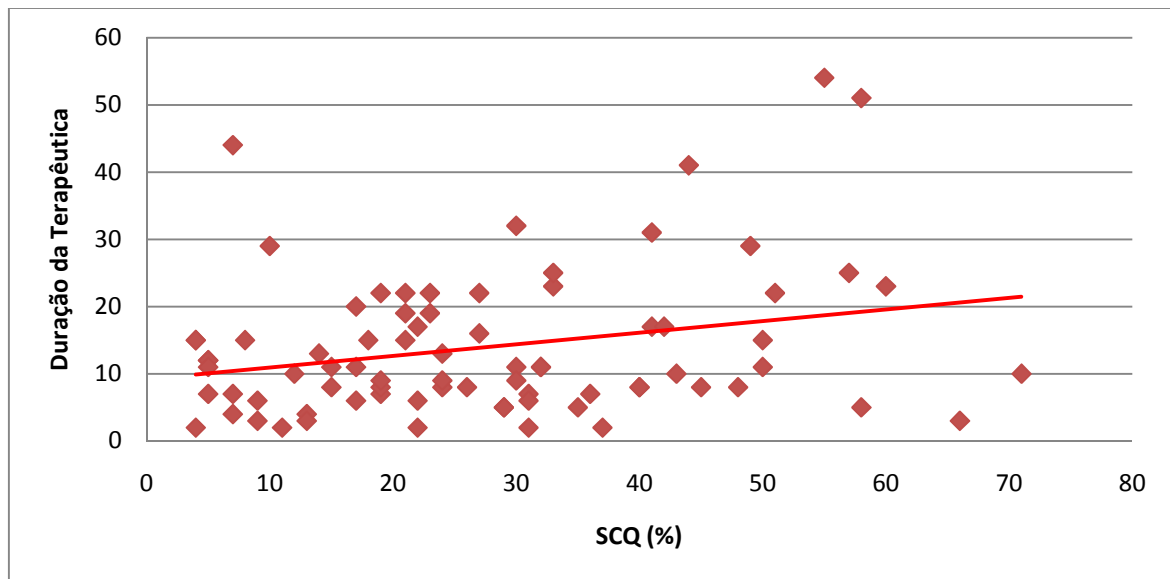


Figura 11 – *SCQ vs. Duração da Terapêutica (2003-2008)*: Verifica-se uma correcção positiva entre a duração do internamento e a duração da terapêutica (Coeficiente de Spearman,  $r^2=0,070$  e  $p=0,019$ ).

### e) Terapêutica vs. Infecção Fúngica

A distribuição da terapêutica instituída por género da espécie isolada encontra-se representada na Tabela VII. À maioria dos doentes com infecção por *Candida* (41,2%) não foi prescrito qualquer fármaco para a infecção. Do grupo de doentes a quem foi prescrito um

antifúngico, o mais prescrito foi a Anfotericina B Lipossómica (Ambisome®) para os géneros *Aspergillus* e *Trichosporum*, enquanto que para o género *Fusarium* foi prescrita Caspofungina (Candidas®) e/ou Fluconazol.

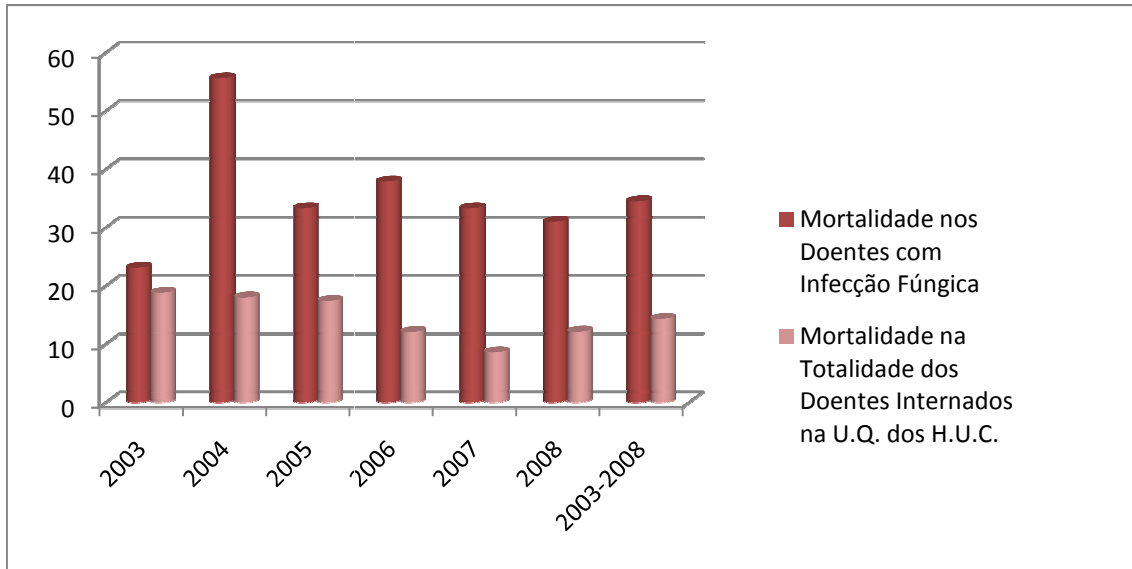
**Tabela VII** – Terapêutica instituída por género de fungo isolado (2003-2008): Verifica-se que a maioria dos doentes não recebeu terapêutica. O antifúngico mais prescrito foi a Anfotericina B Lipossómica (Ambisome®),

		Antifúngico					T.	
		<i>S.Ter</i>	<i>Anf. B</i>	<i>Vor.</i>	<i>Casp.</i>	<i>Flu.</i>		
<b>Fungo (Género)</b>	<i>Can.</i>	N.º Cas	56	28	20	11	21	136
		Perc	41,2%	20,6%	14,7%	8,1%	15,4%	100,0%
	<i>Asp.</i>	N.º Cas	0	5	0	0	0	5
		Perc	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	<i>Tri.</i>	N.º Cas	0	2	1	0	0	3
		Perc	0,0%	66,7%	33,3%	0,0%	0,0%	100,0%
	<i>Fus.</i>	N.º Cas	0	0	0	1	1	2
		Perc	0,0%	0,0%	0,0%	50,0%	50,0%	100,0%
	<b>Total</b>	N.º Cas	56	35	21	12	22	146
		Perc	38,4%	24,0%	14,4%	8,2%	15,1%	100,0%

### f) Evolução e Mortalidade

A mortalidade dos doentes internados na U.Q. dos H.U.C. encontra-se representada na Figura 12 e na Tabela VIII. Verificou-se que a mortalidade nos doentes com superinfecção fúngica foi significativamente maior do que a verificada na totalidade dos doentes internados na U.Q. dos H.U.C. (teste t-student com  $p < 0,05$  para os anos de 2003, 2004, 2005, 2006, 2007 e 2008).





**Figura 12 – Mortalidade na U.Q. dos H.U.C. (2003-2008):** Verifica-se que a mortalidade nos doentes com superinfecção fúngica é significativamente maior que na totalidade dos doentes internados na U.Q. dos H.U.C. (teste t-student com  $p < 0,05$  para os anos de 2003, 2004, 2005, 2006, 2007 e 2008)

**Tabela VIII – Mortalidade na U.Q. dos H.U.C. (2003-2008):** Verifica-se que a mortalidade nos doentes com sobreinfecção fúngica é significativamente superior quando comparada com a totalidade dos doentes internados na U.Q. dos H.U.C. (teste t-student com  $p < 0,05$  para os anos de 2003, 2004, 2005, 2006, 2007 e 2008).

Ano	Mortalidade em Doentes com Infecção Fúngica	Mortalidade na Totalidade dos Doentes da U.Q. dos H.U.C.
2003	23,1 %	18,8 %
2004	55,6 %	18,0 %
2005	33,3 %	17,4 %
2006	37,9 %	12,1 %
2007	33,3 %	8,6 %
2008	31,0 %	12,2 %
2003-2008	34,2 %	14,3 %

A relação entre o tipo de infecção fúngica identificada e o destino dos doentes encontra-se exposta na tabela IX. Verificou-se que a maioria dos doentes tratados foi transferida para serviços menos diferenciados em hospital da sua área de residência. Dos que tiveram alta para

o domicílio, todos os doentes tiveram uma infecção por *Candida*. Estes continuaram a ser seguidos na consulta até atingirem todo o seu potencial de recuperação. 34,2% dos doentes faleceram, sendo o género *Trichosporum* o mais letal.

**Tabela IX** – Tipo de infecção fúngica vs. destino do doente (2003-2008): Verifica-se que a maioria dos doentes foi transferida para outro serviço após terapêutica para a infecção fúngica. A mortalidade global dos doentes com infecção fúngica na U.Q. dos H.U.C. no período de tempo de estudo foi de 34,2%.

			Destino			Total
			Alta	Tran.	Óbit.	
Fungo (Género)	<i>Candida</i>	N.º de Casos	17	75	44	136
		Percent.	12,5%	55,1%	34,4%	100,0%
	<i>Asper.</i>	N.º de Casos	0	2	3	5
		Percent.	0,0%	40,0%	60,0%	100,0%
	<i>Trichos.</i>	N.º de Casos	0	1	2	3
		Percent.	0,0%	33,3%	66,7%	100,0%
	Fusar.	N.º de Casos	0	1	1	2
		Percent.	0,0%	50,0%	50,0%	100,0%
Total	N.º de Casos		17	79	50	146
	Percent.		11,6%	54,1%	34,2%	100,0%

Comparando a ACQ com o destino dos doentes, verifica-se que existem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de doentes com diferentes destinos (teste de Kruskal-Wallis com  $p=6,40 \times 10^{-6}$ ) (Tabela X). Essas diferenças devem-se à maior ACQ verificada nos doentes que faleceram, quando comparados com a ACQ dos doentes transferidos ou com alta.

**Tabela X** – SCQ nos grupos de doentes com diferente destino (2003-2008): Verifica-se que a SCQ é maior nos doentes que faleceram (teste de Kruskal-Wallis com  $p=6,40 \times 10^{-6}$ ).

Destino	Média ACQ	Erro Padrão	Mínimo	Máximo	Intervalo de Confiança a 95%
Alta	19,28%	3,55	1	66	[11,78 ; 26,77]
Transf.	21,85%	2,23	2	93	[17,40 ; 26,29]
Óbito	35,04%	2,47	4	80	[30,06 ; 40,02]

## Discussão

Todos os doentes os internados na U.Q. dos H.U.C. está sujeito a uma maior quantidade de agressões devido à importante perda da barreira mecânica e química de defesa que é a pele. A esta condição acrescem todas as restantes consequências das suas queimaduras e a desidratação a que estão sujeitos (por perdas aumentadas de fluídos e electrólitos), potenciando uma imunofragilidade. Assim sendo, mesmo com tratamento diferenciado, é natural a ocorrência de infecções por diversos microrganismos, dos quais se salientam os fungos.

Durante o período de 2003 a 2008 a infecção fúngica na U.Q. dos H.U.C afectou 13,89% do total de doentes internados, não variando significativamente nos diversos anos avaliados à excepção de 2007 em que, por motivos não esclarecidos, tal incidência foi de cerca de metade. É no entanto necessário referir que este é um valor elevado. Segundo Ballard (2008) seria de esperar um valor próximo de 6,1%.

A distribuição por sexos é sensivelmente semelhante (Figura 3), o que é de esperar numa amostra representativa e uma vez que não houve diferenças entre as causas de queimaduras nos dois sexos (Tabela III).

A idade dos doentes infectados foi muito variável (compreendida entre os 14 e os 96 anos), sendo a sua média de  $62,67 \pm 21,75$  anos. Aliás, tal como aconteceu à distribuição etária da totalidade de doentes internados. Verificou-se uma tendência para que doentes do sexo masculino fossem mais novos que os do sexo feminino (Figura 4).

As causas mais frequentes de queimadura foram o fogo, líquidos a ferver e explosões (Figura 5). Encontramos a mesma relação em Perry (2009).

A média de idades dos doentes com queimaduras por explosão é menor (Tabela II), o que pode ser explicado pelo facto de queimaduras por explosão se enquadrarem mais

frequentemente em situações de acidentes de trabalho que as restantes, afectando por isso mais frequentemente indivíduos em idade laboral. Este dado está descrito por Ballard (2008)

No respeitante à Área Corporal Queimada (ACQ), verificou-se que a sua distribuição também varia muito no nosso grupo de estudo e que as queimaduras por fogo atingem uma maior ACQ que as por líquidos ferventes (Figura 6). Este resultado é também referido por Perry (2009)

O género *Candida* foi o mais frequentemente isolado, sendo que a infecção fúngica mais frequente na U.Q. dos H.U.C. teve como agente etiológico a *Candida albicans* (Figura 7). Isto pode dever-se ao facto deste microrganismo oportunista pertencer à flora da pele, levando a uma situação infecciosa quando as barreiras de defesa diminuem (por imunossupressão ou por perda de barreiras como a pele). Não se verificou influência da ACQ no tipo de fungo que provoca a infecção (Tabela IV); no entanto, a gravidade desta aumenta proporcionalmente com o aumento da área e do grau das queimaduras. Tais dados foram também descritos por Murray (2008)

O internamento dos doentes queimados com infecção fúngica teve uma duração média maior do que a duração média de internamento da U.Q. dos H.U.C. (Tabela V e Figura 8). Tal facto é justificado pelo maior intervalo temporal necessário à recuperação e cura de um doente queimado quando infectado. Estas são situações delicadas, tributárias de maiores cuidados e da instituição de uma terapêutica específica. De facto, verifica-se que uma maior duração do internamento hospitalar destes doentes coincidiu com uma maior duração da terapêutica (Figura 10). Este resultado está em linha de conta com Murray (2008)

A mortalidade verificada neste tipo de doentes foi maior em comparação com a mortalidade global do serviço (Tabela VIII e Figura 12). Isto pode ser justificado pelo maior número de complicações a que um doente com diminuição das defesas e com uma infecção está sujeito. Todavia, não foi encontrada nenhuma relação entre a mortalidade e o agente

etiológico infectante (Tabela IX). Verificou-se ainda que os doentes que faleceram apresentavam uma maior ACQ (Tabela X), o que poderá explicar em parte o prognóstico, visto que quanto maior a ACQ, maior é a porta de entrada a microrganismos e maior é a probabilidade de complicações potencialmente fatais (Ballard, 2008 e Horvath, 2007). A mortalidade obtida supera no entanto Luo (2009) em 12 pontos percentuais.

Relativamente à terapêutica instituída, verificamos que na maioria dos doentes (38,4%) se optou pela não prescrição de qualquer antifúngico sistémico (Figura 9). Esta realidade prende-se essencialmente com dois motivos distintos: positivos clinicamente irrelevantes (colonizações) e infecções sem rebate clínico. Nem toda a infecção fúngica tem a mesma importância, como tal cabe ao clínico avaliar de forma crítica os resultados obtidos (Ballard, 2008). Perante a positividade de uma análise é sempre necessário considerar o local da colheita, o produto colhido e o estado geral do doente, discriminando desta forma possíveis contaminações (falsos positivos para infecção), ocorridas normalmente em locais expostos ao ar ambiente (exposição à fauna exógena aerotransportada) ou na continuidade de pele sã (exposição à fauna endógena normal. Ex: *Candida albicans*), de infecções sistémicas (Ex: Candidémia).

O antifúngico mais prescrito nestes doentes foi a Anfotericina B Lipossómica (Ambisome®), seguido, por ordem decrescente, pelo Voriconazol (Vfend®), Fluconazol e Caspofungina (Cancidas®) (Figura 9). A duração da terapêutica com estes diferentes antifúngicos não apresenta diferenças entre si (Tabela 6).

Nos doentes com infecção por *Candida*, foram utilizados quatro antifúngicos diferentes, sendo todos eles adequados, apesar do mais prescrito ter sido a Anfotericina B Lipossómica (Ambisome®). Esta deverá ser utilizada em situações de infecção grave e muito grave, ou em doentes imunoincompetentes, que é o caso de muitos dos doentes internados na U.Q. dos H.U.C. com infecção fúngica. A Caspofungina (Cancidas®) é igualmente adequada para a

terapêutica de formas agressivas de candidíase, caso que se verifica nos doentes com elevada ACQ. Esta ainda indicada no tratamento da Aspergilose refractária à Anfotericina e na terapêutica empírica de presumíveis infecções fúngicas. O Fluconazol pode ser utilizado no tratamento de candidíase sistémica, genital e mucocutânea, desde que o sistema hematológico não apresente alterações. O Voriconazol (Vfend®) também está indicado em candidíases invasivas em indivíduos imunocomprometidos, casos que também estão integrados no nosso grupo de estudo, e nas infecções por *Aspergillus* e *Fussarium spp.*

Nos doentes com infecção por *Trichosporum*, o fármaco mais adequado seria a Anfotericina B Lipossómica (Ambisome®) (com o qual foram tratados 2 de 3 doentes com este tipo de infecção). O outro doente foi tratado com Voriconazol (Vfend®), um antifúngico de largo espectro de acção, utilizado em infecções graves em imunocomprometidos.

Os cinco doentes com infecção por *Aspergillus* foram tratados com B Lipossómica (Ambisome®). Embora este fármaco seja indicado para infecções fúngicas deste género, o fármaco de primeira linha é o Voriconazol (Vfend®). A experiência e condições logísticas terão condicionado esta opção.

Os doentes que padeciam de infecção por *Fussarium spp* foram tratados com Caspofungina (Cancidas®) e Fluconazol. No entanto, segundo *Lionakis (2004)*, estes não serão os fármacos mais indicados pois apresentam um elevado nível de resistências, indicando a utilização combinada de B Lipossómica (Ambisome®) com Voriconazol (Vfend®) como a mais apropriada.

## Conclusões

Com este trabalho podemos concluir que o protocolo seguido pela Unidade de Queimados para o tratamento de infecções fúngicas está adequado ao tipo de infecções que surgem no serviço, apesar de algumas discrepâncias perante outros estudos publicados.

Verificou-se um elevado número de doentes aos quais não foi prescrito qualquer antifúngico, sem que tal acto tivesse uma repercussão negativa no prognóstico, reflectindo as boas práticas discriminativas do serviço.

O antifúngico mais prescrito nesta Unidade é a Anfotericina B Lipossómica (Ambisome®), adequada para o tratamento de infecções graves e muito graves, como é o caso de muitas das infecções fúngicas em doentes com queimaduras graves.

## **Bibliografia**

- Ballard, Edelman J., e tal, (2008). Positive fungal cultures in burn patients: a multicenter review. *J Burn Care Res.* 29(1):213-21
- Branski, L.K., (2009). *Surg Infect. Emerging infections in burns.* 10(5):389-97
- Guimarães, S., et al. (2006). *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas.* 5ª edição, Porto Editora. Porto
- Hendon, D. N. (1996). *Total Burn Care.* 1ª edição, W B Saunders Company Ltd. Estados Unidos da América.
- Horvath, E. E. , et al, (2007). Fungal wound infection (not colonization) is independently associated with mortality in burn patients. *6º Ann Surg.* 245(6):978-85
- Katzung, B.G. (2006). *Farmacologia básica e clínica.* 9ª edição, Guanabara Koogan Estados Unidos da América.
- Lionakis, Michail S. (April 2004). *Fusarium Infections in Critically Ill Patients: Antifungal Susceptibility-Treatment.* *Semin Respir Crit Care Med.*
- Luo, G.X. , et al. (2009). clinical study of fungal infection in burn patients. *25(2):91-3*
- Murray, C.K., e tal. (2008). Incidence of systemic fungal infection and related mortality following severe burns. *Burns.* 34(8):1108-12

- Murray, P.R., et al. (2002). Medical Microbiology, 4ª edição, C.V. Mosby; Estados Unidos da América.
- Perry, Z. H. , et al, (2009). Burns--risk factors and treatment. Harefuah. 148(6):375-80, 412, 411
- Richardson, M.D., et al. (2003). Fungal Infection – Diagnosis and Management. 3ª edição, Blackwell Publishing. Blackwell
- Richardson, M.D., et al. (2007). Therapeutic Guidelines in Systemic Fungal Infections. 4ª edição, Remedica. Londres.
- Richardson, M.D., et al. (2000). The Pocket Guide to Fungal Infection. 1ª edição, Blackwell Publishing. Blackwell
- Teixeira, F., Reis, F. ; (2008). Antibioterapia – Diaporama de terapêutica. 2ª edição, Coimbra.