



Universidade de Aveiro Departamento de Biologia
2011

**Lara Rute Nunes Vilar Infecção fúngica em doentes queimados
Simões**



Lara Rute Nunes Vilar Infecção fúngica em doentes queimados
Simões

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Biologia Aplicada, realizada sob a orientação científica da Doutora Adelaide Almeida, Professora Auxiliar do Departamento de Biologia da Universidade de Aveiro e Co-orientação do Doutor José Luís de Almeida Cabral, Assistente Hospitalar Graduado de Cirurgia Plástica e Reconstructiva e Coordenador da Unidade de Queimados dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

À minha avó Alice...porque sei que esteve sempre comigo!

o júri

presidente

Prof. Dr. João António de Almeida Serôdio
Prof. Auxiliar do Departamento de Biologia da Universidade de Aveiro

Prof. Dr. Artur Jorge da Costa Peixoto Alves
Investigador Auxiliar do Centro de Estudos do Ambiente e do Mar (CESAM) da
Universidade de Aveiro

Prof. Dr.ª Maria Adelaide de Pinho Almeida
Prof. Auxiliar do Departamento de Biologia da Universidade de Aveiro

Dr. José Luís de Almeida Cabral
Assistente Hospitalar Graduado de Cirurgia Plástica e Reconstructiva e
Coordenador da Unidade de Queimados dos Hospitais da Universidade de
Coimbra

agradecimentos

À Professora Adelaide Almeida, minha orientadora, por me ter recebido e acompanhado nesta última etapa do meu mestrado.

Ao Dr. Luís Cabral, meu co-orientador, pelo apoio incondicional, disponibilidade e fornecimento de material inerente e necessário à realização deste trabalho de investigação.

À Dr.^a Graça Ribeiro, Chefe de Serviço e Responsável pelo Laboratório de Microbiologia do Serviço de Patologia Clínica dos Hospitais da Universidade de Coimbra, pela receptividade e disponibilidade prestada no fornecimento dos dados clínicos.

À Dra. Eugénia pela preciosa formação respeitante ao programa estatístico que tive como base para a realização deste trabalho e à notória disponibilidade no esclarecimento de todas as dúvidas.

Ao Rafael, por toda a amizade e amor demonstrado, compreensão, paciência e auxílio nos momentos mais difíceis de ultrapassar.

Um agradecimento muito especial à minha sempre amiga Sara, por desde sempre ter acreditado que conseguíamos e por tudo o que envolve estes anos de amizade e companheirismo jamais esquecido!

Aos meus pais e ao meu irmão pelo apoio que sempre me prestaram e por me darem a possibilidade de chegar até aqui. Obrigada também madrinha!

Aos meus avós e ao Pepe, obrigada!

A todos os meus amigos que de uma forma menos participativa me estimularam a não desistir.

Obrigada do fundo do coração!

palavras-chave

Doentes queimados; infecções fúngicas; antifúngicos

resumo

A incidência das infecções fúngicas tem vindo a aumentar progressivamente nas duas últimas décadas. Na Unidade de Queimados o doente está mais susceptível ao desenvolvimento de processos infecciosos por perda da barreira de protecção cutânea, pela imunossupressão associada à queimadura, bem como pela necessidade de utilização de dispositivos invasivos e pela presença da microbiota local. As leveduras do género *Candida*, nomeadamente *C. albicans*, continuam a ser responsáveis pela maioria das infecções fúngicas em ambientes hospitalares, embora na última década se tenha assistido a um aumento da incidência de espécies não-*albicans* e de fungos filamentosos.

O desenvolvimento de fármacos antifúngicos é complicado, uma vez que as células fúngicas, opostamente às células bacterianas, e à semelhança das humanas, são eucarióticas, o que pode levantar problemas relacionados com a sua toxicidade potencial.

Este estudo teve como objectivo analisar a importância da infecção fúngica nos doentes queimados na Unidade de Queimados, dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

As leveduras do género *Candida* foram os fungos mais frequentemente isolados com a espécie *Candida albicans*, presente em 65% dos doentes infectados. Das espécies não-*albicans*, *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis* foram as mais frequentes (15% e 9%, respectivamente). Para além de *Candida*, o segundo fungo mais comum foi o género *Trichosporon* (4,4%) seguido do género *Aspergillus* (2%).

Durante o período de estudo observou-se um aumento na frequência da infecção fúngica, que esteve associada a uma taxa de mortalidade de cerca de 38% nos doentes infectados.

Queimaduras profundas, queimaduras causadas pelo fogo e internamento hospitalar prolongado contribuíram para um maior risco de infecção por fungos nos doentes queimados. A infecção fúngica ocorreu maioritariamente em doentes do sexo masculino (54,7%), afectando mais frequentemente a classe etária dos 71-90 anos.

A incidência crescente de infecção fúngica nos doentes queimados e a presença relativamente frequente dos fungos emergentes, *Trichosporon* e *Aspergillus*, indicam que o controlo da infecção nos doentes queimados é fundamental.

keywords

Burn patients; fungal infections; antifungals

abstract

The incidence of fungal infections has increased steadily in the last two decades. In the Burn Unit, the patient is more susceptible to infectious processes due to the loss of the protective barrier of the skin, to the immunosuppression associated with burns, to the need for use of invasive devices and to the increased virulence of the local microbiota. The yeasts of *Candida*, namely *C. albicans*, remain responsible for the majority of fungal infections in hospitals, although in the last decade has witnessed an increased incidence of non-*albicans* species and filamentous fungi.

The development of antifungal drugs is complex, since the fungal cells, unlike the bacteria and like the human cells, are eukaryotic, what may raise some concern related to its potential toxicity.

The objective of this study was to evaluate the importance of fungal infection in the patients of the Burns Unit of Coimbra University Hospitals.

Yeasts of the genus *Candida* were the most frequently isolated fungi, with the species *Candida albicans*, present in 65% of the infected patients. Of non-*albicans* species, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis* were the most frequent ones (15 and 9%, respectively). The genus *Trichosporon* (4,4%) was the second most common fungus isolated in these patients followed by the genus *Aspergillus* (2%).

During the study period there was an increased frequency of fungal infection that was associated with a mortality rate of 38%. The depth of the burn, burns caused by fire, and a prolonged stay in the hospital contributed to an increased risk of fungal infections in burned patients.

The fungal infection occurred mostly in male patients (54,7%), affecting more frequently the age group of 71-90 years.

The increasing incidence of fungal infection in burned patients and the relatively frequent presence of emerging *Trichosporon* and *Aspergillus* fungi, indicating that control of infection in burned patient is essential.

ÍNDICE

Lista de abreviaturas.....	III
Lista de figuras	IV
Lista de Tabelas	V
1 Introdução	1
1.1 Problemática do doente queimado	3
1.2 Conceito de queimadura	3
1.3 Infecção em doentes queimados	4
1.3.1 Infecção sistémica.....	4
1.3.2 Infecção da área queimada.....	6
1.4 Infecções fúngicas em doentes queimados.....	7
1.4.1 Fungos associados a infecções em doentes queimados.....	7
1.4.2 Mecanismos de patogenicidade dos fungos.....	9
1.4.3 Tratamento das infecções fúngicas	10
1.4.3.1 Antifúngicos e mecanismos de acção.....	10
1.4.3.2 Mecanismos de resistência a antifúngicos	12
1.5 Dados epidemiológicos	14
1.5.1 Caracterização do doente queimado e respectiva lesão.....	14
1.6 História da Unidade de Queimados dos Hospitais da Universidade de Coimbra	19
1.7 Objectivo do estudo	20

2	Material e Métodos	23
2.1	Amostra	23
2.2	Métodos usados no Laboratório de Microbiologia dos HUC	23
2.3	Variáveis estudadas	24
2.4	Tratamento estatístico	25
3	Apresentação dos resultados	27
3.1	Caracterização da amostra e doentes queimados	27
3.2	Caracterização da amostra de doentes queimados infectados por fungos	32
3.3	Análises microbiológicas realizadas durante o período de estudo	36
3.4	Análise estatística dos resultados	40
4	Discussão e Conclusão	43
5	Bibliografia	49
	Anexos.....	57

LISTA DE ABREVIATURAS

ABSI	A bbreviated B urn S everity I ndex
API	A nalYTical P rofile I ndex
HUC	H ospitais da U niversidade de C oimbra
SCQ	S uperfície C orporal Q ueimada
SPSS	S tatistical P ackage for S ocial S ciences
UQ	U nidade de Q ueimados

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribuição da etiologia por ano.	30
Figura 2. Distribuição da amostra de doentes queimados por ocorrência de infecção.....	31
Figura 3. Distribuição da amostra de doentes infectados por fungos/ano de internamento.	33
Figura 4. Evolução da mortalidade dos doentes queimados com infecção fúngica ao longo do período de estudo.....	35
Figura 5. Evolução da mortalidade dos doentes queimados infectados e não infectados ao longo do período de estudo.....	36
Figura 6. Evolução da prevalência de fungos isolados em doentes queimados infectados.	37
Figura 7. Evolução comparativa da distribuição de espécies de <i>Candida: albicans</i> e não- <i>albicans</i>	38
Figura 8. Frequência de utilização dos antifúngicos entre 2005 e 2009.....	38
Figura 9. Evolução da utilização dos antifúngicos, no período entre 2005-2009.	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Análise descritiva da idade da amostra total e por sexo.	27
Tabela 2. Distribuição da amostra por classes etárias.	27
Tabela 3. Distribuição da amostra por regiões.	28
Tabela 4. Distribuição da amostra por distritos.	28
Tabela 5. Distribuição da amostra por ano de internamento.	29
Tabela 6. Distribuição da amostra por etiologia da queimadura.	29
Tabela 7. Distribuição da amostra por SCQ.	30
Tabela 8. Distribuição da amostra por profundidade da queimadura (grau).	31
Tabela 9. Análise descritiva dos dias de internamento.	31
Tabela 10. Distribuição da amostra por consequência da queimadura.	32
Tabela 11. Análise descritiva da idade da amostra de doentes infectados por fungos.	32
Tabela 12. Distribuição da amostra de doentes infectados por fungos/classes etárias.	33
Tabela 13. Distribuição da amostra de doentes infectados por fungos/etiologia da queimadura.	34
Tabela 14. Distribuição da amostra de doentes infectados por fungos/SCQ.	34
Tabela 15. Distribuição da amostra segundo a profundidade (grau) das queimaduras.	34

Tabela 16. Comparação da mortalidade dos doentes queimados com infecção e sem infecção.....	35
Tabela 17. Produtos analisados durante o período de estudo.....	36
Tabela 18. Fungos identificados nas análises laboratoriais.....	37
Tabela 19. Espécies de <i>Candida</i> encontradas nas análises laboratoriais.....	37
Tabela 20. Resultados da análise de correlação entre as características pessoais e a infecção.....	40
Tabela 21. Análise comparativa da incidência de infecção por sexo.....	40
Tabela 22. Análise comparativa da incidência de infecção por idade.....	40
Tabela 23. Análise comparativa da incidência de infecção por características clínicas.....	41
Tabela 24. Análise comparativa da incidência de infecção por etiologia da queimadura...	41
Tabela 25. Análise comparativa da incidência de infecção fúngica por SCQ (%).	41
Tabela 26. Análise comparativa da média de SCQ em doentes queimados infectados e não infectados.....	42
Tabela 27. Análise comparativa da incidência de infecção fúngica por profundidade da queimadura.	42
Tabela 28. Análise comparativa dos dias de internamento em doentes queimados infectados e não infectados.....	42

1 INTRODUÇÃO

Foi na 1ª metade do século XIX que a história da micologia médica começou, com a primeira descrição da micose humana por Gruby e Remark. No final deste século, Raimond Jacques Sabouraud tinha realizado um estudo sobre fungos patogénicos em infecções fúngicas humanas por dermatófitos, e Robin tinha descoberto *Candida albicans* como agente etiológico de mucosite [Espinel-Ingroff, 1996].

A descoberta de *Blastomyces dermatitidis*, em 1894, nos Estados Unidos, e *Sporothrix schenckii*, em 1896, foram dois marcos históricos da micologia médica [Espinel-Ingroff, 1996].

Os anos vinte do século passado, ficaram marcados pela tentativa de descoberta e implementação de testes diagnósticos laboratoriais, com o surgimento do primeiro laboratório de micologia médica na Universidade de Columbia, entre outros centros de investigação a nível mundial [Espinel-Ingroff, 1996].

Nas décadas 50 e 60, a importância das infecções fúngicas no âmbito da Saúde Pública foi reconhecida, pela comunidade científica. O tratamento farmacológico das

Introdução

infecções fúngicas iniciou-se com a descoberta de nistatina (primeiro fármaco antifúngico administrado em humanos), a que se seguiram a anfotericina B e a fluorocitosina [Espinel-Ingroff, 1996]. É, então, revelada a relação entre agentes fúngicos oportunistas, como *Aspergillus* spp., *Candida* spp., *Mucor* spp. e *Cryptococcus neoformans*, com a terapêutica antibiótica, imunossupressora ou citotóxica, e com as condições clínicas subjacentes do hospedeiro (entre as quais presença de neoplasias, diabetes e transplantes). A relação entre infecções fúngicas oportunistas e doentes imunocomprometidos levou a uma tentativa de desvendar os mecanismos imunológicos envolvidos [Espinel-Ingroff, 1996].

Os primeiros ensaios clínicos com terapêutica antifúngica foram, então, realizados, sendo, na altura, a Anfotericina B o agente antifúngico mais promitente. Porém, os problemas surgiram com o aparecimento de reacções adversas graves em situações clínicas severas [Espinel-Ingroff, 1996].

Os anos 70 permitiram o crescimento exponencial da micologia médica, nas diversas áreas laboratorial, taxonómica, epidemiológica e clínica. O aumento do uso indiscriminado de antibióticos de largo espectro e de terapêuticas imunossupressoras agressivas levou a um aumento da incidência e prevalência das infecções fúngicas e a um aumento, em paralelo, da susceptibilidade do hospedeiro aos agentes etiológicos fúngicos [Espinel-Ingroff, 1996].

Surgiu, desta forma, a necessidade de desenvolver uma nova classe de fármacos, o que levou ao florescimento da micologia médica como é conhecida na actualidade [Espinel-Ingroff, 1996].

Mais tarde, os anos de 80 e 90 foram anos de mudança, com a descoberta do vírus da imunodeficiência humana e o surgimento de uma nova classe de doentes imunodeprimidos (doentes com SIDA), que levou inicialmente a uma diminuição da prioridade do estudo da micologia. Esta área de investigação foi retomada lentamente com o desenvolvimento de novos fármacos da classe dos imidazóis e ainda de outras novas classes [Espinel-Ingroff, 1996; Nucci e Perfect, 2008].

As alterações cutâneas e sistémicas provocadas pelas queimaduras originaram desde sempre um grande interesse científico, nomeadamente a partir de 1960, o que se traduziu num avanço considerável nos procedimentos e terapêuticas que envolvem actualmente o tratamento do doente queimado [Martinho, 2008].

A grande maioria das queimaduras é provocada por lesão térmica (fogo, líquido ou contacto) e, em menor escala por agentes químicos, eléctricos ou radiações.

Em 1998, a Organização Mundial de Saúde, referenciou 282000 mortes no mundo causadas por queimaduras, das quais 96% aconteceram em países em desenvolvimento [Martinho, 2008].

1.1 Problemática do doente queimado

As queimaduras extensas representam um grave problema médico-social, e são um dos acontecimentos mais traumáticos que um indivíduo pode sofrer, atingindo directa ou indirectamente todos os compartimentos e sistemas do organismo humano [Hettiaratchy e Dziwulski, 2004; Rempel *et al.*, 2011]. A redução da qualidade de vida e a taxa de morbidade e mortalidade estão relacionadas com a extensão e profundidade da queimadura [Martins-Diniz *et al.*, 2005; Rempel *et al.*, 2011].

A investigação sobre novas formas de tratamento do doente queimado tem sido constante, tentando contribuir para um aumento na sobrevivência do doente e diminuição das suas complicações, de tal forma que hoje em dia consegue-se manter vivos doentes vítimas de queimaduras que ainda há alguns anos atrás seriam necessariamente fatais.

1.2 Conceito de queimadura

As queimaduras podem ser definidas como perdas do revestimento corporal provocadas pela transferência de energia a partir diversos agentes etiológicos, físico ou químico, geralmente sob a forma de calor. As causas que as provocam são diversas, podendo resultar de lesão térmica (fogo, líquido fervente, frio ou contacto), química, eléctrica, por radiação ou por abrasão. Estão frequentemente relacionadas com a actividade profissional dos doentes ou com acidentes domésticos de várias ordens [Rempel *et al.*, 2011].

Uma queimadura pode atingir, apenas, a camada mais externa da pele, a epiderme, ou atingir camadas mais profundas como a derme, o tecido celular subcutâneo, músculos,

vasos, nervos, tendões e ossos [Church *et al.*, 2006; Wong *et al.*, 2007].

Segundo o Conselho Internacional de Enfermeiras (2000) a queimadura é definida como “*um tipo de Ferida Traumática com as seguintes características específicas: rotura e perda da camada exterior do tecido da superfície do corpo ou camadas mais profundas, devida a lesões pelo calor resultantes de exposição a agentes térmicos, químicos, eléctricos ou radioactivos; caracterizada por coagulação das proteínas das células, aumento do metabolismo, perda da reserva de nutrientes nos músculos e no tecido adiposo, perda de proteínas e compostos azotados; provoca grande dor, desconforto e stress, com risco de choque e com risco de vida; necrose dos tecidos, infecção da ferida, contracturas, escara hipotrófica com rigidez por espessamento, em que o doente fica muito desfigurado. Os estádios são graduados de acordo com a gravidade, desde a lesão superficial com a pele afectada e vermelha e dor na ferida devido à afecção das terminações nervosas superficiais (queimadura de 1º grau) a profunda lesão do tecido, pele vermelha ou branca com bolhas ou vesículas e dor na ferida (queimadura de 2º grau) e, finalmente, à destruição do tecido com pele castanha, branca ou preta, perda de sensação e de dor devido a lesões dos nervos (queimadura do 3º grau).*”

As queimaduras extensas, mais que uma simples perda de cobertura cutânea, estão, de facto, associadas a grandes alterações patofisiológicas atingindo todos os sistemas do corpo humano, capazes de causar complicações de elevada gravidade, potencialmente fatais, particularmente relacionadas com processos infecciosos. É neste contexto que o nosso trabalho de investigação se insere, focando-se na avaliação de características clínicas inerentes ao próprio doente que poderão facilitar o aparecimento de infecção.

1.3 Infecção em doentes queimados

1.3.1 Infecção sistémica

A infecção é desde sempre uma ameaça à vida do doente queimado uma vez que a exposição a agentes infecciosos não é controlável [Trottier *et al.*, 2007; Madigan *et al.*, 2009]. Wibbenmeyer *et al.* (2006) referem que a superfície corporal queimada infectada e

a imunossupressão a que o doente queimado apresenta são os principais factores de predisposição do doente queimado a infecção sistémica.

Qualquer infecção localizada pode disseminar-se para o sangue (infecção sistémica) levando a um aumento considerável da morbidade e mortalidade. A maioria dos casos de infecção é de origem hospitalar [Siegman-Igra *et al.*, 1997; Wibbenmeyer *et al.*, 2006; Trottier *et al.*, 2007].

Os hospitais constituem locais de proliferação de infecções por excelência [McKane *et al.*, 1996].

A infecção hospitalar é um dos grandes problemas de Saúde Pública da actualidade, de gravidade mensurável e de difícil erradicação, podendo ser definida como a infecção causada por microrganismos patogénicos com origem no interior das instalações hospitalares desenvolvendo progressivamente resistência aos fármacos antimicrobianos. [Haddad *et al.*, 2004; Nucci e Perfect, 2008; Madigan *et al.*, 2009].

Este tipo de infecção é adquirida depois da admissão do doente num hospital, caso a doença esteja directamente relacionada com o internamento (ou alternativamente, aquando da realização de determinados procedimentos diagnósticos ou terapêuticos invasivos em ambiente hospitalar) não tendo sido diagnosticada no momento da admissão [McKane *et al.*, 1996; Sobel e Rex, 2001].

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a maior incidência de infecções ocorre em Unidades de Cuidados Intensivos, sendo os pacientes mais vulneráveis pela idade avançada, patologia subjacente ou quimioterapia, o alvo preferencial dos agentes infecciosos.

Existem algumas atitudes imprescindíveis para a prevenção de infecções no meio hospitalar, algumas tão simples como o acto de lavar as mãos com sabão ou uma solução alcoólica adequada, antes e depois de contacto com os doentes, por parte de equipas de profissionais, técnicos hospitalares e inclusivamente das próprias visitas [Ribeiro *et al.*, 2004; Hollenbach, 2008].

Na infecção sistémica os microrganismos invadem, geralmente, o sangue através da penetração a partir de um foco primário de infecção, através de vasos linfáticos e, por entrada directa na corrente sanguínea, via agulhas, cateteres ou dispositivos vasculares [Siegman-Igra *et al.*, 1997; Wibbenmeyer *et al.*, 2006; Trottier *et al.*, 2007].

1.3.2 Infecção da área queimada

O doente queimado após perder a protecção da pele, a primeira barreira de defesa contra microrganismos invasores, apresenta um risco substancialmente acrescido de contrair infecção [Bagdonas *et al.*, 2004; Wibbenmeyer *et al.*, 2006]. A pele é o maior órgão do corpo humano, participando na defesa contra as infecções bem como no equilíbrio hidroelectrolítico e na regulação da temperatura. A microflora da pele é constituída por bactérias predominantemente Gram-positivas. Quando a queimadura lesa esta barreira de defesa, torna-se inevitável a infecção por bactérias, fungos ou vírus [Pruitt *et al.*, 1998; Martinho, 2008].

Desta forma, torna-se oportuno distinguir a colonização por parte do microrganismo infeccioso no doente queimado da respectiva infecção. Assim, a colonização descreve a presença de um microrganismo no hospedeiro sem haver interacção com este. Num doente queimado a colonização da área lesada não revela ser sinónimo de elevado risco para o hospedeiro. Porém, quando ocorre contaminação dos tecidos subjacentes à queimadura, com reacções inflamatórias e crescimento dos microrganismos, estamos na presença de infecção [Hollenbach, 2008; Madigan *et al.*, 2009].

Sempre que justificado, e após uma avaliação cuidada da gravidade da lesão, um doente queimado deve ser enviado para uma unidade apropriada, dotada de condições físicas adequadas e de pessoal especializado no seu tratamento, ou seja, para uma Unidade de Queimados. Por outro lado, a dificuldade de tratamento de queimaduras graves e a magnitude das suas consequências, morbilidade, mortalidade, custos económicos e sociais impõe a implementação de medidas eficazes na sua prevenção que devem fundamentar-se no conhecimento epidemiológico, com particular atenção aos factores de risco.

Existem várias fórmulas, ou índices, que possibilitam uma avaliação do prognóstico do doente queimado [Carsin *et al.*, 2000]. Um dos mais utilizados é o Índice de Baux (1961), que soma a idade com a percentagem de superfície corporal queimada, sendo o resultado grosseiramente igual à probabilidade de morte. O ABSI, Abbreviated Burn Severity Index, datado de 1980, permite uma avaliação mais abrangente do doente, ou seja, avaliação do tratamento bem como do seu resultado. Os predictores de mortalidade incluídos neste último índice são a idade, sexo, presença de queimadura profunda,

percentagem de superfície corporal queimada e presença de lesão inalatória (atingimento da árvore respiratória por gases ou partículas resultantes da combustão de diversos materiais) [Tobiasen *et al.*, 1982].

1.4 Infecções fúngicas em doentes queimados

1.4.1 Fungos associados a infecções em doentes queimados

Apesar de terem sido descritas milhares de espécies de fungos, apenas cerca de 100 estão directamente associadas a doenças humanas. Ao contrário de muitas espécies de bactérias, as infecções fúngicas originam-se geralmente de uma forma exógena, seja por inalação ou por implantação traumática [McKane *et al.*, 1996].

A maioria dos fungos são agentes patogénicos potenciais para os seres humanos. De acordo com os tecidos e órgãos afectados, as infecções fúngicas, designadas por micoses, podem ser classificadas em: micoses superficiais (cutâneas e subcutâneas) ou micoses sistémicas [Madigan *et al.*, 2009].

As micoses superficiais são caracterizadas por infectar a camada mais externa da pele. A micose superficial cutânea afecta a epiderme, a camada da pele queratinizada, incluindo pêlos e unhas, provocando uma resposta do hospedeiro, enquanto que a micose superficial subcutânea envolve a camada mais profunda, a derme, sendo de resolução mais difícil. As micoses sistémicas são infecções causadas por leveduras ou fungos filamentosos, com invasão da corrente sanguínea e/ou órgãos viscerais [McKane *et al.*, 1996; Madigan *et al.*, 2009].

Além destas micoses que podem ocorrer em hospedeiros previamente saudáveis, há que levar em linha de conta os fungos que convivem com o hospedeiro mas que ao encontrarem condições favoráveis, como por exemplo, distúrbios do sistema imunológico ou alterações metabólicas, desenvolvem patogenia invadindo os tecidos e causando lesões patológicas [Wibbenmeyer *et al.*, 2006].

Introdução

Todas as infecções que penetram as barreiras de protecção do corpo humano são conhecidas como invasivas. A pele é, sem dúvida, a primeira e mais importante defesa contra os microrganismos. Todavia, se houver fissuras ou alterações na pele, os microrganismos que nela vivem podem facilmente entrar e produzir infecção [Ribeiro *et al.*, 2004; Ha *et al.*, 2010; Luo *et al.*, 2010].

Os fungos patogénicos isolados com maior frequência, em particular nas Unidades de Queimados, são *Candida* spp., proveniente da microflora normal, e *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp. e Zygomycetes, com origem ambiental [Pagano *et al.*, 2006; Gomez *et al.*, 2009].

É importante salientar a presença cada vez mais marcante de fungos emergentes, ubíquos na natureza, capazes de provocar doenças no Homem. Algumas delas, como aquelas provocadas por Zygomycetes, embora ainda possam ser consideradas raras, revestem-se de extrema gravidade e difícil tratamento porque se devem a agentes resistentes aos antifúngicos padrão levando à necessidade de desenvolvimento de novos fármacos [Madigan *et al.*, 2009].

Fusarium, *Trichosporon* e *Scedosporium* são outros exemplos destes fungos emergentes.

Candida albicans, uma levedura encontrada abundantemente na microbiota normal da boca, mucosa oral, trato gastrointestinal e vaginal, é conhecida como a espécie patogénica mais frequentemente isolada do organismo humano, sendo responsável por mais de 80% das infecções fúngicas sistémicas [Pfaller *et al.*, 2006; Costa-de-Oliveira *et al.*, 2008; Hollenbach, 2008; Betts *et al.*, 2009; Guery *et al.*, 2009].

A colonização é uma condição essencial para o desenvolvimento de candidíase. Alterações na flora endógena das superfícies da pele e mucosas, bem como a perda da integridade da barreira do trato gastrointestinal podem conduzir a um crescimento de *Candida* spp. Também a exposição a factores de risco permite a invasão e disseminação desta levedura [Fridkin e Jarvis, 1996].

A incidência de infecções causadas por espécies *Candida* não-*albicans*, geralmente mais virulentas, tem vindo a aumentar nas últimas décadas, destacando-se a *Candida*

parapsilosis, *Candida glabrata* e *Candida tropicalis* [Sobel e Rex, 2001; Haddad *et al.*, 2004; Chow *et al.*, 2008; Hollenbach, 2008; Ha *et al.*, 2010; Negri *et al.*, 2010].

Estudos epidemiológicos em países como os Estados Unidos e Alemanha, mostraram que *C. glabrata* foi o segundo agente etiológico mais frequente de candidíase [Marchetti *et al.*, 2004; Zepelin *et al.*, 2007]. Pelo contrário, na América Latina, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* foram o segundo agente etiológico mais frequente de candidíase invasiva [González *et al.*, 2008; Negri *et al.*, 2010].

1.4.2 Mecanismos de patogenicidade dos fungos

Os fungos são agentes etiológicos de grande importância nas doenças humanas sendo classificados consoante os tecidos que colonizam [McKane *et al.*, 1996; Ha *et al.*, 2010].

Os agentes fúngicos que causam infecções superficiais originam uma doença ligeira e de diagnóstico relativamente fácil, atingindo as camadas mais externas da pele. Estes agentes, denominados dermatófitos, causadores das dermatofitoses ou micoses cutâneas, poderão provocar doença crónica ou induzir uma reacção inflamatória do hospedeiro. Embora estas infecções apresentem geralmente uma resposta positiva a antifúngicos tópicos, por vezes torna-se necessário recorrer ao tratamento sistémico.

Os agentes fúngicos que causam doença subcutânea possuem baixo grau de infecciosidade, estando estas infecções usualmente associadas a lesões traumáticas. A escolha do antifúngico a utilizar neste tipo de infecção depende do organismo e do grau de infecção tecidual, sendo inevitável, em certos casos, a amputação ou excisão cirúrgica da área afectada.

Os agentes fúngicos causadores de doenças sistémicas possuem características morfológicas bastante peculiares que contribuem para a sua disseminação na corrente sanguínea e/ou órgãos viscerais e para a sua capacidade de sobreviver no hospedeiro. Dependendo do sistema imunológico do doente e de outros factores subjacentes do próprio hospedeiro, estas doenças podem ser potencialmente fatais, exigindo um diagnóstico eficaz e um tratamento agressivo com antifúngicos sistémicos [Haddad *et al.*, 2004; Costa-de-

Oliveira *et al.*, 2008].

Uma vez que as infecções fúngicas são menos frequentes que as bacterianas, o desenvolvimento de fármacos para o tratamento de infecções fúngicas sistémicas não tem acompanhado o progresso verificado na descoberta de novos antibióticos. Além disso, as células fúngicas, tal como as células dos mamíferos, são eucarióticas, o que dificulta a criação de substâncias específicas para as células fúngicas, sem toxicidade para as células parasitadas do hospedeiro [McKane *et al.*, 1996; Madigan *et al.*, 2009].

1.4.3 Tratamento das infecções fúngicas

1.4.3.1 Antifúngicos e mecanismos de acção

A acção dos antifúngicos sobre os agentes infecciosos pode ter dois tipos de efeito, caso o microrganismo seja sensível. Podem ter um efeito fungicida, levando à morte do fungo ou um efeito fungistático, inibidor do crescimento e reprodução fúngica.

Actualmente, os antifúngicos utilizados no tratamento de micoses superficiais e sistémicas podem ser divididos em quatro grandes classes de compostos: polienos, azóis, equinocandinas e inibidores da síntese proteica do ADN [Ribeiro *et al.*, 2004; Hollenbach, 2008; Ha *et al.*, 2010].

Os polienos são metabolitos secundários produzidos por várias espécies de *Streptomyces*, e são exemplos destes antifúngicos a Anfotericina B e Nistatina (antigamente denominada Fungicidina).

Estes antifúngicos ligam-se ao ergosterol, constituinte da membrana celular fúngica, levando à sua desorganização através da formação de poros compostos por pequenos agregados de fármaco e de ergosterol. A presença dos poros vai provocar a despolarização da membrana, o aumento da sua permeabilidade para os catiões e, finalmente, a morte celular. As formulações lipídicas permitem a administração de maiores doses com menor toxicidade [Ribeiro *et al.*, 2004; Kanafani *et al.*, 2008].

O desenvolvimento de derivados de azóis antifúngicos progrediu rapidamente no decorrer das últimas duas décadas com a descoberta do benzimidazol e da substância antiparasitária tiabendazol. Estes derivados possuindo um amplo espectro, constituem o maior grupo de agentes antifúngicos comercialmente disponíveis, salientando-se de entre eles o Fluconazol, o Itraconazol, o Voriconazol e o Posaconazol, sendo a classe primordial no tratamento de candidíase [Hollenbach, 2008; Kanafani *et al.*, 2008].

Estas substâncias são fungistáticas e inibem a conversão do lanosterol em ergosterol, processo que depende do citocromo P450. Isto leva à acumulação de metabolitos esteróides tóxicos e à depleção do ergosterol da membrana celular, resultando na alteração das suas propriedades e inibição do crescimento e replicação celular [Kofla e Ruhnke, 2005; Ribeiro *et al.*, 2004; Hollenbach, 2008; Kanafani *et al.*, 2008].

As equinocandinas são substâncias muito eficazes contra leveduras, desenvolvidas há cerca de 20 anos, com especial actividade fungicida contra *Candida* e actividade fungistática contra *Aspergillus* [Hollenbach, 2008]. Baseiam-se num metabolito lipopeptídico, produzido pelo *Aspergillus nidulans*, que inibe a síntese de β -1,3-D-glucano, um polissacarídeo constituinte da parede celular da maioria dos fungos patogénicos, alterando a sua integridade osmótica e interferindo no seu crescimento e divisão celular. Como exemplos de equinocandinas temos a Caspofungina, a Anidulafungina e a Micafungina [Deresinski e Stevens, 2003; Ribeiro *et al.*, 2004; Hollenbach, 2008; Kanafani *et al.*, 2008].

O facto de a sua acção dirigir-se fundamentalmente à parede celular, inexistente nas células animais, faz com que a sua toxicidade seja muito menor que a de outros antifúngicos [Ullmann, 2003; Madigan *et al.*, 2009].

A 5-fluorocitosina é uma pirimidina fluorada que possui um pequeno espectro de acção antifúngica, induzindo rapidamente resistência nos microrganismos susceptíveis [Kanafani *et al.*, 2008]. É administrada em associação com outros antifúngicos em infecções refractárias causadas por géneros *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*, entre outros.

A 5-fluorocitosina é convertida em 5-fluorouracilo após captação por uma enzima fúngica específica (citosina-permease), alterando a codificação do RNA e inibindo a

síntese do ADN. Devido ao fácil desenvolvimento de resistência secundária, tem pouca relevância clínica, sendo habitualmente usada em associação com Anfotericina B ou Fluconazol [Ribeiro *et al.*, 2004; Kanafani *et al.*, 2008].

A crescente incidência de infecções fúngicas potencialmente fatais levou à necessidade de se desenvolverem novos fármacos antifúngicos mais seguros e mais eficazes [Ribeiro *et al.*, 2004]. Isto é particularmente importante em doentes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) e em doentes imunocomprometidos tratados com radioterapia ou quimioterapia para diversas neoplasias [Ullmann, 2003; Costa-de-Oliveira *et al.*, 2008]. Na maioria dos casos, a fraca imunidade do doente deve ser rectificadada para que o tratamento seja bem-sucedido [McKane *et al.*, 1996]. Assim, é possível incluir a imunohemoterapia nas terapêuticas futuras, para além dos novos antifúngicos actualmente em desenvolvimento, tais como Isavuconazol (um agente triazol), Sordarinas, Nicomicina (inibidor da síntese do ADN), entre outros que ainda permanecem em avaliação clínica [Murray *et al.*, 2006].

1.4.3.2 Mecanismos de resistência a antifúngicos

Sendo a *Candida* spp. um agente etiológico predominante nas infecções fúngicas invasivas, grande parte dos estudos sobre resistência fúngica baseiam-se na análise dos seus mecanismos de resistência. Muito menos é conhecido acerca destes mecanismos em *Aspergillus* spp. e *C. neoformans*, e quase nenhuma informação está disponível para outros agentes patogénicos fúngicos oportunistas [Haddad *et al.*, 2004; Murray *et al.*, 2006].

Não existe nenhuma evidência de que os fungos sejam capazes de destruir ou modificar os agentes antifúngicos como meio de adquirir resistência [Murray *et al.*, 2006]. Analogamente, os genes de resistência antifúngica não são transmissíveis de célula a célula tal como ocorre com muitos genes da resistência bacteriana [Murray *et al.*, 2006]. É aparente que bombas de efluxo, alterações do alvo e o acesso reduzido aos alvos medicamentosos sejam mecanismos importantes da resistência aos agentes antifúngicos [Murray *et al.*, 2006]. A resistência antifúngica tende a emergir e disseminar-se lentamente envolvendo a emergência das espécies intrinsecamente resistentes ou uma alteração

gradual das estruturas ou funções celulares, que posteriormente resulta na resistência a um agente farmacológico que o fungo tenha sido exposto antecipadamente.

Os mecanismos de resistência aos polienos, em particular à Anfotericina B, são resultado das alterações qualitativas e quantitativas na célula fúngica. As estirpes mutantes de *Candida* spp. e *C. neoformans* resistentes à Anfotericina B mostraram ter um conteúdo reduzido de ergosterol por substituição destes esteróis de ligação ao polieno por esteróis que ligam menos polienos como, por exemplo, o fecosterol [Fridkin, 2005; Kanafani *et al.*, 2008].

A utilização ubíqua dos azóis, especialmente do Fluconazol, originou um aumento claro da resistência a esta classe de agentes fúngicos [Murray *et al.*, 2006]. A resistência do Fluconazol em *Candida* spp. pode ser causada por modificação na quantidade das enzimas-alvo, no acesso reduzido do fármaco ao alvo ou alguma forma de combinação destes mecanismos. A mutação no gene ERG11 que codifica a enzima-alvo lanosterol 14- α -desmetilase, leva à produção de um alvo alterado que apresenta pouca afinidade para os azóis. A expressão do ERG11 resulta na produção excessiva da enzima-alvo, criando a necessidade de maiores concentrações do fármaco dentro da célula de forma a inactivar todas as moléculas da enzima-alvo. A codificação dos genes das bombas de efluxo resulta no efluxo activo dos agentes antifúngicos para fora da célula. A indução da expressão dos genes que codificam a principal bomba de efluxo do tipo facilitador (MDR) leva à resistência do Fluconazol. A indução da expressão dos genes que codificam os transportadores do tipo ATP-binding cassette (CDR) leva à resistência a múltiplos azóis [Kanafani *et al.*, 2008].

As equinocandinas demonstram alta actividade fungicida contra *Candida* spp., incluindo espécies resistentes aos azóis [Murray *et al.*, 2006; Guery *et al.*, 2009]. O mecanismo de resistência a estes antifúngicos está relacionado com o complexo enzimático da síntese do glucano, verificando-se uma baixa sensibilidade à sua inibição pela Caspofungina. As espécies resistentes de *C. albicans* apresentam mutações no gene FSK1 que codifica uma proteína de membrana integral que é a subunidade catalítica do complexo enzimático da síntese do glucano. A mutação do gene FSK1 produz espécies resistentes a

todas as equinocandinas retendo apenas a susceptibilidade aos polienos e azóis [Deresinski e Stevens, 2003; Kanafani *et al.*, 2008].

A resistência à Fluorocitosina pode desenvolver-se devido à baixa captação do medicamento ou perda da actividade enzimática necessária para converter a fluorocitosina em 5-fluoracilo, 5-FU (citosina desaminase) e ácido 5-fluoruridílico (FUMP pirofosforilase). A uracil fosforribosiltransferase também é importante na formação de 5-fluoruracilmonofosfato (FUMP) e a perda da sua actividade é suficiente para conferir resistência à fluorocitosina [Kanafani *et al.*, 2008].

1.5 Dados epidemiológicos

1.5.1 Caracterização do doente queimado e respectiva lesão

A gravidade da queimadura está essencialmente relacionada com a extensão da superfície corporal afectada e com a profundidade da lesão [Franco *et al.*, 2006]. No entanto, existem outros factores que devem também ser tidos em consideração, tais como o sexo, a idade e a etiologia da queimadura.

Neste capítulo iremos abordar ainda outras características relacionadas com os doentes queimados, como a área de residência, o tempo de internamento a que são submetidos e a sua mortalidade. Desta forma, pretendemos caracterizar os nossos doentes queimados da UQ dos HUC.

Sexo

Segundo Franco *et al.* (2006), num estudo realizado durante dez anos (1994-2004) o sexo masculino foi o que sofreu mais incidentes por queimaduras (66,9%). No ano de 2004, a percentagem de homens queimados continuava a ser maioritária (66,3%) tendo-se verificado que nesse mesmo ano a taxa de mortalidade incidia também maioritariamente sobre o sexo masculino (66,6%).

Na investigação de Martinho (2008), é feita referência a um estudo realizado em Portugal por Silva *et al.* (2003), durante os anos de 1993 a 1999, em se concluiu que os

doentes queimados admitidos nos hospitais portugueses eram na sua maioria do sexo masculino.

Idade

A idade é um factor de risco para lesões graves por queimadura. Ao longo dos últimos anos, temos assistido ao decréscimo acentuado da taxa de natalidade acompanhada com um aumento sustentado da esperança média de vida. A população torna-se cada vez mais envelhecida e é nos grupos etários dos idosos, juntamente com as crianças, que mais frequentemente ocorrem os casos de queimaduras graves.

Na Índia, um estudo epidemiológico com doentes queimados, realizado no Departamento de Cirurgia de um hospital terciário, entre Abril de 2006 a Abril de 2007, mostrou que os doentes queimados pertencem em maior número ao grupo das crianças (0-12 anos) e jovens adultos (20-30 anos) [Ganesamoni *et al.*, 2010].

Um outro estudo, realizado por Wong *et al.* (2007) aponta que, no período de 2000 a 2005, a média de idade de doentes queimados que deram entrada no hospital de Hong Kong era de 60 anos ou mais. Nesta idade, os mecanismos de defesa são mínimos e a pele encontra-se bastante fragilizada, sendo menos espessa, contribuindo para agravar a agressão induzida pela queimadura.

O estudo de Martinho (2008) revela que nos hospitais portugueses, de 1993 a 1999, os doentes queimados tinham em média 30 anos, sendo que as mulheres apresentavam uma média de idade superior aos homens.

Área de residência

A área de residência pode ser tida em conta na avaliação da gravidade da queimadura mas está sujeita a variações que vão ao encontro da população em estudo.

São alguns os estudos que descrevem as zonas rurais como tendo uma população mais idosa e com menos conhecimento, ensino ou educação que possam prevenir os riscos para a sua saúde [Vidal-Trecan *et al.*, 2000; Batra, 2003].

Introdução

Segundo o estudo realizado na Índia por Batra (2003), de 1997 a 2001, 75% da população estudada era proveniente do meio rural e as mulheres foram as mais afectadas por queimaduras. Este autor salienta serem as mulheres as que sofrem maiores pressões familiares e, tendo também um elevado agregado familiar estão sujeitas à ocorrência de acidentes.

Han *et al.* (2005), na Coreia, demonstrou que a maioria (78%) dos doentes queimados residia em áreas urbanas contrariando os estudos anteriores.

Etiologia da queimadura

As queimaduras podem ter diversas origens. Os agentes responsáveis por estas lesões podem ser térmicos, químicos, eléctricos ou devidos a radiações [Church *et al.*, 2006].

Os agentes térmicos estão relacionados com queimaduras que podem ser provocadas pelo calor ou pelo frio. Sabe-se que o calor é o agente responsável pela grande maioria das queimaduras.

Os agentes químicos actuam pela acção dos ácidos ou das bases sobre as proteínas celulares causando destruição tecidual, tendo como exemplo alguns produtos de limpeza, desinfectantes, químicos industriais (ácidos ou alcalinos), componentes orgânicos e produtos derivados de petróleo [Martinho, 2008].

A passagem da corrente eléctrica pelo corpo humano pode provocar lesões de gravidade variável, estando relacionada com importante destruição tecidual (cutânea e dos planos profundos, podendo incluir vasos, nervos, tendões, vísceras, músculos e osso) e risco de morte para correntes de alta tensão (>1000V).

As radiações podem também ser responsáveis pelo aparecimento de queimaduras. Um bom exemplo são as lesões resultantes de múltiplas sessões de radioterapia, necessárias para o tratamento de alguns tumores. As manifestações da queimadura são mais tardias (duas a três semanas após a exposição), sendo a dor, o eritema, e as lesões devidas a alteração circulatória periférica (úlceras, necrose e gangrena) os principais sinais de alerta [Martinho, 2008].

Para minorar a ocorrência das queimaduras torna-se necessário que se desenvolvam medidas de prevenção junto dos principais grupos de risco, actuando particularmente junto das famílias (devido ao risco aumentado nas crianças e nos idosos) e das empresas (para diminuição das queimaduras resultantes de acidentes de trabalho).

De acordo com Franco *et al.* (2006), na Colombia, de 1994 a 2003, em 1990 doentes queimados, 45,0% sofreram queimaduras por líquido fervente, 39,3% por fogo seguindo-se 10,6% por queimaduras eléctricas. Estes autores referem ser o líquido fervente o agente etiológico mais frequente, variando de acordo com as condições sócio-económicas e factores culturais de cada região.

Para Wong *et al.* (2007), num estudo realizado numa Unidade de Queimados de Hong Kong, os dois tipos de queimaduras mais comuns são o líquido fervente e o fogo, seguidos das queimaduras químicas e por contacto. As queimaduras por líquido fervente são vistas pelos autores como uma consequência frequente de acidentes durante a preparação de refeições e bebidas.

Percentagem de superfície corporal queimada

A gravidade da queimadura é avaliada pela extensão da SCQ, sendo uma das variáveis mais importantes a ter em conta nos doentes queimados [Church *et al.*, 2006]. É expressa em percentagem, segundo a área corporal total lesada, e pode ser calculada através da Regra dos Nove (de Wallace e Pulaski) ou pelo Método de Lund-Browder.

A Regra dos Nove de Wallace e Pulaski atribui a cada área do corpo valores de percentagem múltiplos de nove permitindo calcular a percentagem do corpo atingida pela queimadura. Esta avaliação é muito subjectiva, mas ao mesmo tempo mais rápida em caso de urgência.

O Método de Lund-Browder permite uma avaliação mais pormenorizada da percentagem de área corporal queimada tanto em adultos como em crianças. Este método tem em atenção a superfície afectada em função do crescimento.

A extensão da SCQ é de extrema importância considerando que é a partir da área corporal queimada que é avaliado e quantificado o volume de líquidos a administrar nas

primeiras 48h, possibilitando prever a gravidade potencial ou real do choque hipovolémico [Martinho, 2008].

Profundidade da queimadura

A determinação da profundidade da queimadura é um factor relevante a ter em conta na análise do doente queimado.

As queimaduras podem ser classificadas quanto à profundidade em: primeiro grau, segundo grau e terceiro grau, podendo efectivamente haver combinações de primeiro e segundo grau, segundo e terceiro grau e primeiro e terceiro grau [Martinho, 2008].

- Primeiro grau – envolve somente a camada epidérmica da pele e são queimaduras, frequentemente causadas pela luz ultravioleta da radiação solar. A cor da pele é alterada para um tom rosado ou avermelhado, provocando dores mais ou menos intensas, e a cura é espontânea (2 a 5 dias), sem se registarem sequelas.
- Segundo grau – são também conhecidas por queimaduras de espessura superficial e podem ser divididas em: superficiais – limitam-se à epiderme e parte da derme, frequentemente causadas por líquidos quentes – e, profundas – envolvem as camadas mais profundas da derme, folículos pilosos e as glândulas sudoríparas, tendo um período de cicatrização que demora 3 a 4 semanas, com algumas sequelas. Nas queimaduras de segundo grau profundas a pele fica com um aspecto chamuscado e com bolhas pequenas, tornando-se difícil diferenciar das queimaduras de terceiro grau.
- Terceiro grau – são queimaduras também conhecidas como queimaduras de espessura total por envolverem toda a espessura da pele, epiderme, derme e tecido adiposo subcutâneo. Este tipo de queimadura não cicatriza espontaneamente, pelo que é necessário correcção cirúrgica, designadamente através de enxertos cutâneos e/ou retalhos (cutâneos, fasciocutâneos, miocutâneos, etc.).

Duração do internamento

Em Portugal, o tempo médio de internamento nas UQ dos nossos hospitais ronda os 15,5 dias, verificando-se que com o passar dos anos, tem vindo a diminuir [Martinho, 2008].

Franco *et al.* (2006) nas suas investigações constataram que, durante o período de 1994 a 2004, a Unidade de Queimados do Hospital Universitário de San Vicent de Paúl aumentou a capacidade de dar resposta aos doentes levando a que houvesse melhorias significativas com diminuição dos dias de internamento (43,5%).

Mortalidade

A mortalidade está relacionada com diversos factores de risco, já referidos, que se encontram associados às características da queimadura e/ou às características clínicas intrínsecas ao doente. A taxa de mortalidade directamente relacionada com as queimaduras nos países desenvolvidos é de 2,1 óbitos por cada 100.000 pessoas por ano. Contudo, derivado às campanhas de prevenção e do avanço da ciência no tratamento do doente queimado, esta taxa tem vindo a diminuir [Edwards-Jones e Greenwood, 2003; Martinho, 2008].

Na Colombia, Franco *et al.* (2006), demonstraram que a taxa de mortalidade em 2004 foi de 4,6%, tendo sido na década anterior de 7,8%, com um pico em 1994 (12,2%) e uma descida mais acentuada em 2003 (4,2%). Em 2004 a maioria das mortes ocorreram nas primeiras 24h.

1.6 História da Unidade de Queimados dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Embora em Coimbra a Cirurgia Plástica exista como Especialidade Cirúrgica desde os anos sessenta do século passado, inicialmente funcionando como um sector autónomo

Introdução

do Serviço de Cirurgia III, apenas em 1998 foi criado oficialmente o Serviço de Cirurgia Plástica e Reconstructiva dos Hospitais da Universidade de Coimbra, tendo como seu primeiro Director o Dr. João Veiga. Em 1989 foi inaugurada a Unidade de Queimados, parte integrante no mesmo Serviço. O Dr. José Eduardo de Almeida sucedeu ao Dr. Veiga Vieira, assegurando a Direcção do Serviço entre Março de 2005 e Dezembro de 2009. Após a sua aposentação, tomou posse como Director do agora denominado Serviço de Cirurgia Plástica e Queimados dos HUC o Dr. Celso Cruzeiro membro da Direcção do Colégio de Cirurgia Plástica da Ordem dos Médicos.

Após a passagem dos HUC a EPE, com a posterior reorganização interna, o Serviço de Cirurgia Plástica e Queimados, incluído na Área de Gestão Intermédia Cirúrgica II, encontra-se estruturado em duas enfermarias distintas (Cirurgia Plástica, com quinze leitos, e Unidade de Queimados, com dez), dispendo cada uma do seu Bloco Operatório e possuindo ainda Biblioteca e Sala de Reuniões, bem como 3 salas comuns para Consulta Externa e Pensos.

Do Corpo Clínico da Cirurgia Plástica fazem parte, além do Director, um Chefe de Serviço (Dr. Freire dos Santos), cinco Assistentes Hospitalares Graduados (Dr. Cruz Ferreira, Dr. Jorge Lima, Dr. Carlos Rangel, Dr. Luís Cabral e Dr.^a Fernanda Sanches), três Assistentes Hospitalares (Dr. Luís Teles, Dr.^a Carla Diogo e Dr.^a Sara Ramos) e quatro Internos Complementares (Dr. Horácio Zenha, Dr.^a Susana Pinheiro, Dr. Ricardo Carvalho e Dr. Ruben Coelho).

Nos últimos tempos o Serviço tem vindo a desenvolver-se de forma progressiva e sólida, quer sob o ponto de vista científico quer assistencial, o que se tem traduzido no aumento da quantidade, e qualidade, dos serviços prestados. Constitui o único Serviço de Cirurgia Plástica da Zona Centro, assegurando a referenciação e urgência da Especialidade em toda esta grande região.

Actualmente a nível nacional, além da UQ dos HUC (Coimbra), estão em funcionamento a Unidade de Queimados do Hospital de São João (Porto), do Hospital da Prelada (Porto), do Hospital de Santa Maria (Lisboa) e do Hospital de São José (Lisboa).

1.7 Objectivo do estudo

O objectivo deste trabalho foi avaliar a importância da infecção fúngica nos doentes queimados da Unidade de Queimados dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Infeções fúngicas em doentes queimados

Para atingir este objectivo determinaram-se:

- os fungos mais frequentemente isolados nos doentes queimados;
- a taxa de mortalidade devida à infecção fúngica;
- a evolução da infecção fúngica nos doentes queimados ao longo dos anos;
- os factores que mais contribuíram para a infecção fúngica.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Amostra

Neste estudo foram usados os dados dos doentes queimados que foram internados na UQ dos HUC, durante o período de 2000 a 2009 e que desenvolveram infecção fúngica.

2.2 Métodos usados no Laboratório de Microbiologia dos HUC

As amostras ao chegarem ao Laboratório de Microbiologia dos HUC são processadas tendo em conta a sua natureza, o exame pretendido pelo médico requisitante e a informação clínica do doente. Alguns fungos são identificados no Sector da Bacteriologia Geral e outros no Sector da Micologia.

Inicialmente é realizado um exame macroscópico da amostra, seguindo-se um exame microscópico em que é feita uma avaliação da presença dos elementos celulares e de microrganismos bem como a sua caracterização e quantificação.

Posteriormente, a amostra é semeada em meios de cultura específicos para fungos, nomeadamente Gelose Sabouraud simples e Sabouraud com cloranfenicol, e incubada a 37°C, no mínimo 48 horas. É feita uma observação das características macroscópicas das colónias, selecção das estirpes para identificação e realização de testes de susceptibilidade aos antifúngicos, apenas para os fungos leveduriformes isolados do sangue, pelo método automático Vitek 2, utilizando a carta AST-YS01 que contém anfotericina B, flucitosina, fluconazol e voriconazol.

O processamento de hemoculturas é diferente do dos outros produtos uma vez que as amostras são recebidas no laboratório já inoculadas em frascos contendo meio de cultura líquido e, na parte inferior um indicador sensível a alterações de pH.

No caso específico de fungos filamentosos é feito um exame microscópico directo, após clarificação com hidróxido de potássio, seguido de um exame cultural em Gelose Sabouraud com cloranfenicol e Gelose Sabouraud com cloranfenicol e ciclohexamida. A amostra é incubada à temperatura ambiente (25-30°C). Posteriormente avalia-se a morfologia, pigmentação, consistência e tempo de crescimento da colónia através de

observação macroscópica. A detecção das hifas e conídeos é realizada por observação microscópica através da realização de exame a fresco entre lâmina e lamela com lactofenol. Por fim procede-se a um exame directo do produto.

2.3 Variáveis estudadas

Neste estudo foram consideradas as seguintes variáveis:

- Sexo: esta variável foi diferenciada em sexo masculino e sexo feminino tendo em conta que se verificam diferenças na sobrevivência no caso de lesões térmicas;
- Idade: é uma variável importante e considerada como um factor de risco para os doentes queimados podendo influenciar a evolução e terapêutica da queimadura;
- Área de residência: foram considerados todos os distritos continentais e das ilhas, não havendo registos de ocorrência de doentes queimados provenientes directamente do estrangeiro;
- Duração do internamento: compreende o número total de dias desde a admissão na Unidade de Queimados até ao dia da alta clínica, transferência ou óbito;
- Etiologia da queimadura: com base na literatura foram definidas em seis grupos correspondentes às causas mais frequentes de queimadura: queimaduras originadas por fogo; queimaduras por líquido fervente; queimaduras químicas e queimaduras eléctricas. As queimaduras por abrasão, radiação e frio foram agrupadas em “outras causas” e, as restantes amostras foram consideradas no grupo das queimaduras desconhecidas, por não se conhecer a causa de queimadura;
- SCQ (superfície corporal queimada): esta é expressa em percentagem e indica a extensão da queimadura no doente queimado;

- Grau da queimadura: é uma variável importante e um factor de risco considerável no aparecimento de infecções em doentes queimados. As queimaduras foram classificadas de acordo com a sua profundidade em queimadura em 1º grau, 2º grau, 3º grau, e grupos combinados de 1º e 2º graus e do 2º e 3º graus. Por fim, o grupo “sem informação” traduz todos os doentes cuja informação relativa ao grau não foi registada na matriz inicial.
- Mortalidade: esta variável contabiliza os doentes queimados falecidos e não falecidos.

2.4 Tratamento estatístico

Os dados recolhidos da matriz inicial foram transportados para o programa informático *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS versão 19.0), onde foram codificados e agrupados em categorias. Foi dado um especial cuidado aos processos que surgiam repetidos na matriz inicial no sentido de evitar potenciais enviesamentos dos resultados. Todos os casos incompletos foram codificados de modo a serem distinguidos dos restantes (causa não especificada/desconhecida, etc.).

Através da análise descritiva foi possível elaborar tabelas de frequências e determinar medidas de tendência central (média) e de dispersão (desvio-padrão). Para as variáveis numéricas (idade, SCQ e dias de internamento) são apresentados valores médios e de desvio-padrão. Para as variáveis categóricas (sexo, residência, etiologia, grau e mortalidade) apresenta-se a distribuição de frequências absolutas e relativas.

A análise inferencial permitiu responder à questão de investigação, estabelecendo relações (correlação de Spearman) entre as características pessoais e clínicas e a incidência da infecção fúngica. Para comparar os doentes queimados infectados com fungos com os restantes doentes queimados foram utilizados testes estatísticos, com um intervalo de confiança de 95% ($p < 0,05$): *Mann-Whitney*: comparar a distribuição de uma variável categórica binominal (sexo e mortalidade); *Kruskall-Wallis*: comparar a distribuição de uma variável categórica, com mais de duas categorias (residência, etiologia, grau); *T-teste*: comparar a distribuição de uma variável numérica contínua (idade, SCQ e dias de internamento).

3 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

3.1 Caracterização da amostra e doentes queimados

Neste estudo foram considerados 1729 pacientes que estiveram internados na Unidade de Queimados dos HUC, entre os anos 2000 a 2009. Dos 1729 doentes, 1086 eram do sexo masculino (62,8%) e 643 do feminino (37,2%).

Os doentes apresentaram uma idade média de 51 anos, com um desvio padrão de 21,796 anos. O sexo feminino apresentou um valor médio de idade superior ao sexo masculino (Tabela 1).

Tabela 1. Análise descritiva da idade da amostra total e por sexo.

Idade	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
Amostra total	1729	11	100	51,54	21,796
Masculino	1086	11	100	46,58	21,144
Feminino	643	13	96	59,92	20,278

O grupo etário das crianças e jovens e o grupo etário dos mais idosos foram os que apresentaram percentagens mais baixas (6,5 e 2,3%, respectivamente) (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição da amostra por classes etárias.

Classe etária	N	%
11-20 Anos	113	6,5
21-30 Anos	230	13,3
31-40 Anos	249	14,4
41-50 Anos	252	14,6
51-60 Anos	216	12,5
61-70 Anos	207	12,0
71-80 Anos	242	14,0
81-90 Anos	180	10,4
91-100 Anos	39	2,3
Total	1729	100

Apresentação dos resultados

A maior parte dos doentes queimados foi proveniente da região Centro, registando-se 10 casos de doentes de origem geográfica desconhecida (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição da amostra por regiões.

Região	N	%
Norte	182	10,5
Centro	1425	82,4
Sul	110	6,4
Ilhas	2	0,1
S/informação	10	0,6
Total	1729	100

A maior parte dos doentes pertencia aos distritos de Coimbra (23,8%), Aveiro (20,8%) e Leiria (15,2%). No que se refere às regiões autónomas apenas se registam casos de doentes queimados provenientes do arquipélago dos Açores (Tabela 4).

Tabela 4. Distribuição da amostra por distritos.

Distrito	N	%
Açores	2	0,1
Aveiro	359	20,8
Beja	1	0,1
Braga	28	1,6
Bragança	12	0,7
Castelo Branco	103	6,0
Coimbra	411	23,8
Évora	4	0,2
Faro	8	0,5
Guarda	163	9,4
Leiria	262	15,2
Lisboa	49	2,8
Portalegre	2	0,1
Porto	90	5,2
Santarém	48	2,8
Setúbal	23	1,3
Viana do Castelo	10	0,6
Vila Real	14	0,8
Viseu	129	7,5
S/informação	10	0,6
Total	1729	100

Infecções fúngicas em doentes queimados

A percentagem de doentes queimados internados durante os diferentes anos do período do estudo foi semelhante (*Kruskall-Wallis*, $p < 0,05$) (Tabela 5).

Tabela 5. Distribuição da amostra por ano de internamento.

Ano	N	%
2000	179	10,4
2001	177	10,2
2002	176	10,2
2003	156	9,0
2004	172	9,9
2005	172	9,9
2006	180	10,4
2007	186	10,8
2008	178	10,3
2009	153	8,8
Total	1729	100

Relativamente à etiologia da queimadura, verificou-se um predomínio das queimaduras causadas por fogo (50,8%), seguindo-se as queimaduras causadas por líquido fervente (23,5%), as queimaduras químicas (12,9%) e as queimaduras eléctricas (7,3%) (Tabela 6).

Tabela 6. Distribuição da amostra por etiologia da queimadura.

Etiologia	N	%
Fogo	879	50,8
Líquido efervescente	406	23,5
Química	223	12,9
Eléctrica	127	7,3
Outras causas (abrasão; radiação; frio)	41	2,4
Causa desconhecida	53	3,1
Total	1729	100

Analisando a evolução da etiologia da queimadura ao longo do período de estudo, verificou-se que o fogo foi a principal causa de queimadura em todos os anos, havendo mesmo um período (entre 2002 e 2005) em que os acidentes por fogo explicam mais de metade dos internamentos na UQ dos HUC. A partir do ano de 2002, o líquido fervente surge como a segunda principal causa de admissão (Figura 1).

Apresentação dos resultados

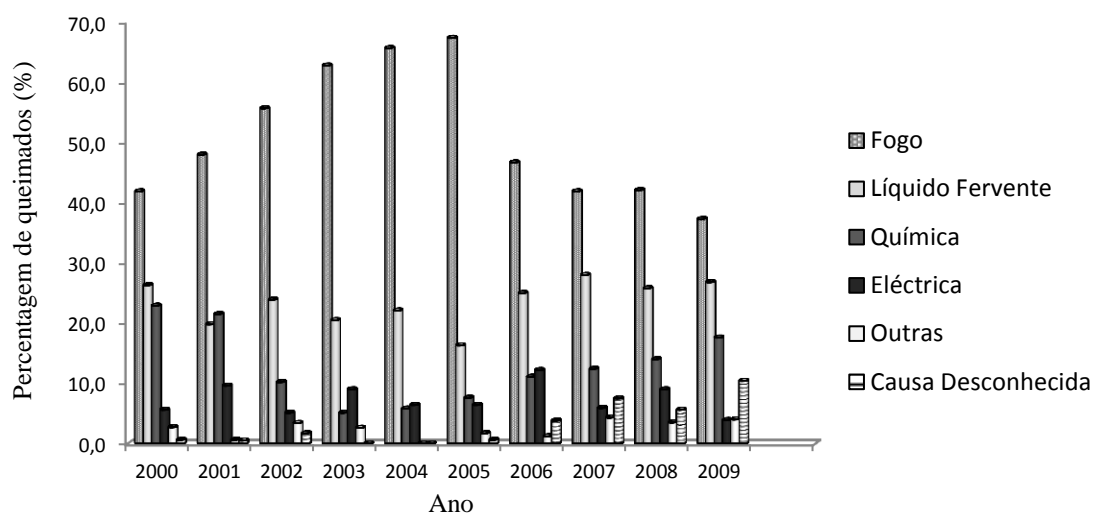


Figura 1. Distribuição da etiologia por ano.

Relativamente à percentagem de superfície corporal queimada foram considerados apenas 1710 doentes pois para 19 doentes não havia registo da SCQ. O valor médio de SCQ foi de 15,60%, com um desvio-padrão de 18,083%.

Para facilitar a análise da SCQ, os dados foram agrupados em intervalos regulares (Tabela 7), seguindo o critério definido pelo ABSI (Abbreviated Burn Severity Index) para estratificação dos doentes queimados [Tobiasen *et al.*, 1982].

A maioria dos doentes queimados estudados (56,9%) apresenta até 10% de SCQ.

Tabela 7. Distribuição da amostra por SCQ.

SCQ (%)	N	%
1-10	983	56,9
11-20	356	20,6
21-30	148	8,6
31-40	72	4,2
41-50	50	2,9
51-60	31	1,8
61-70	18	1,0
71-80	20	1,2
81-90	16	0,9
91-100	16	0,9
Não especificada	19	1,1
Total	1729	100

Infecções fúngicas em doentes queimados

As queimaduras de 2º grau foram as mais frequentes (44,0%), seguindo-se as queimaduras mistas de 2º e 3º grau (33,5%) (Tabela 8).

Tabela 8. Distribuição da amostra por profundidade da queimadura (grau).

Grau	N	%
I	1	0,1
II	727	42,0
III	383	22,2
I/II	16	0,9
II/III	574	33,2
S/informação	27	1,6
Total	1729	100

O número médio de dias de internamento não teve em conta os doentes que foram internados por um período inferior a um dia (n=31). A duração média de internamento hospitalar foi, durante o período de estudo, de 16,02 dias, com um desvio-padrão de 14,758 dias (Tabela 9).

Tabela 9. Análise descritiva dos dias de internamento.

Dias	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
Internamento	1698	1	129	16,02	14,758

A percentagem de infecção por fungos nos doentes queimados foi de aproximadamente 11% (Figura 2).

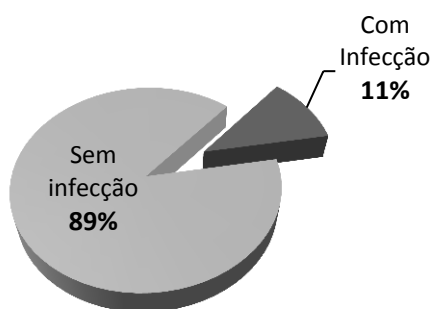


Figura 2. Distribuição da amostra de doentes queimados por ocorrência de infecção

Apresentação dos resultados

A mortalidade média dos doentes queimados durante este período foi de aproximadamente 15% (Tabela 10).

Tabela 10. Distribuição da amostra por consequência da queimadura.

Mortalidade	N	%
Falecidos	261	15,1
Não falecidos	1468	84,9
Total	1729	100

3.2 Caracterização da amostra de doentes queimados infectados por fungos

Dos doentes queimados, 192 apresentam infecções por fungos.

A amostra de doentes infectados por fungos, tal como verificado para a amostra geral de doentes queimados foi maioritariamente do sexo masculino (54,7%).

A média de idade dos doentes infectados por fungos foi de 60,90 anos, com um desvio padrão de 22,631 anos, mantendo-se a média de idade do sexo feminino superior à do sexo masculino (Tabela 11).

Tabela 11. Análise descritiva da idade da amostra de doentes infectados por fungos.

Idade	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
Amostra total	192	13	96	60,90	22,631
Masculino	105	13	96	53,25	24,391
Feminino	87	18	95	70,13	16,137

A classe etária dos 71 aos 80 anos apresenta maior número de casos de infecção fúngica (21,9%), seguindo-se a década dos 81-90 anos (20,3%) (Tabela 12).

Infecções fúngicas em doentes queimados

Tabela 12. Distribuição da amostra de doentes infectados por fungos/classes etárias.

Classe etária	N	%
11-20 Anos	7	3,6
21-30 Anos	21	10,9
31-40 Anos	14	7,3
41-50 Anos	21	10,9
51-60 Anos	12	6,3
61-70 Anos	26	13,5
71-80 Anos	42	21,9
81-90 Anos	39	20,3
91-100 Anos	10	5,2
Total	192	100

A percentagem de doentes queimados infectados por fungos variou ao longo do período de estudo, tendo sido registados os valores mais altos em 2003 (14,1%), 2004 (12,5%), 2006 (13,5%) e 2008 (13,0%) (Figura 3).

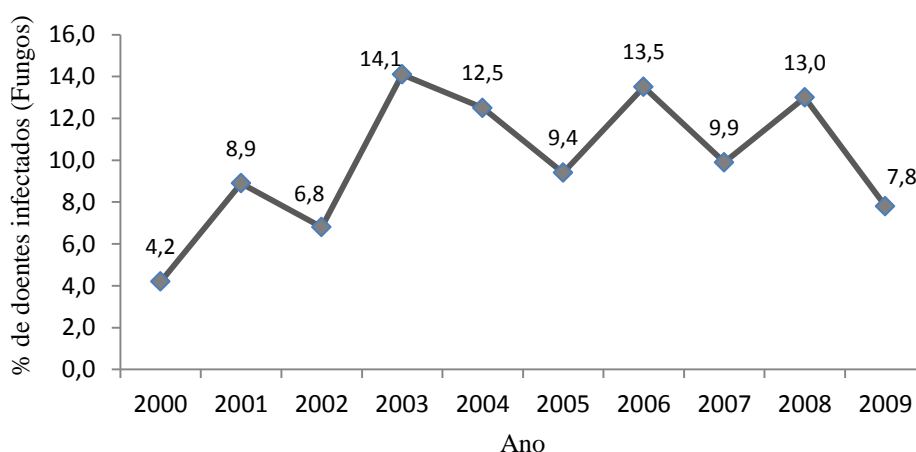


Figura 3. Distribuição da amostra de doentes infectados por fungos/ano de internamento.

O fogo foi a principal causa de admissão (72,4%) de doentes queimados que apresentavam infecção fúngica, seguindo-se os acidentes com líquido fervente (8,3%) e produtos químicos (8,3%) (Tabela 13).

Apresentação dos resultados

Tabela 13. Distribuição da amostra de doentes infectados por fungos/etiologia da queimadura.

Etiologia	N	%
Fogo	139	72,4
Líquido fervente	16	8,3
Química	16	8,3
Elétrica	7	3,6
Outras causas (abrasão; radiação; frio)	6	3,2
Causa desconhecida	8	4,2
Total	192	100

A SCQ média dos doentes com infecção fúngica foi de 26,87%, com um desvio-padrão de 19,967% (Tabela 18).

Relativamente à distribuição da SCQ (Tabela 14) verificou-se que 24,0% das queimaduras têm uma extensão entre 1-10%, 21,3% apresentaram uma superfície entre 21-30% e 20,3% entre 11-20%.

Tabela 14. Distribuição da amostra de doentes infectados por fungos/SCQ.

SCQ (%)	N	%
1-10	46	24,0
11-20	39	20,3
21-30	41	21,3
31-40	22	11,5
41-50	19	9,9
51-60	13	6,8
61-70	6	3,1
71-80	2	1,0
81-90	1	0,5
91-100	3	1,6
Total	192	100

A maioria dos doentes infectados apresentou queimaduras mistas de 2º e 3º grau (55,2%) (Tabela 15).

Tabela 15. Distribuição da amostra segundo a profundidade (grau) das queimaduras.

Grau	N	%
II	22	11,5
III	63	32,8
II/III	106	55,2
S/informação	1	0,5
Total	192	100

Infecções fúngicas em doentes queimados

Em média, os doentes infectados permaneceram internados durante 34,2 dias, com um desvio-padrão de 21,7 dias. O número mínimo de dias de internamento foi de 3 dias e o máximo de 129 dias.

A mortalidade dos doentes queimados com infecção fúngica foi de 38,3%.

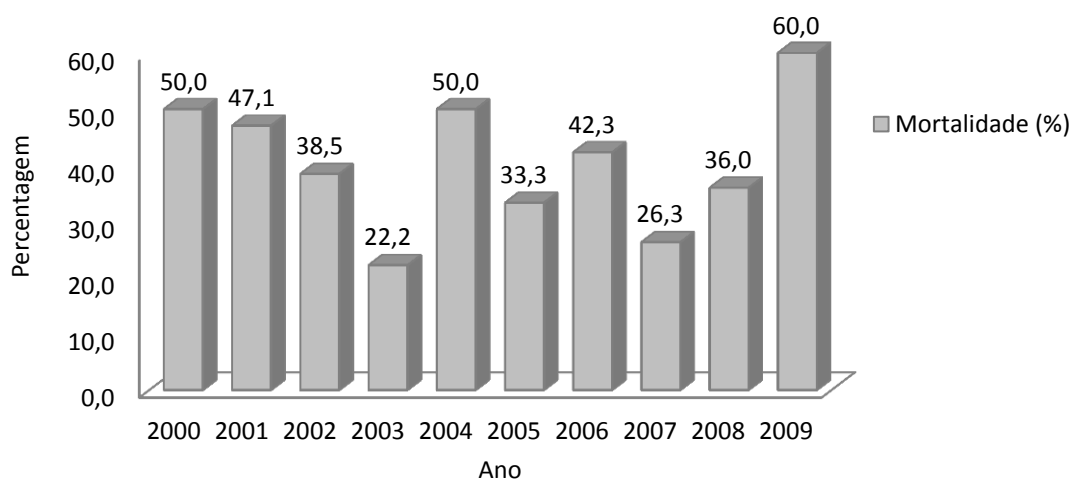


Figura 4. Evolução da mortalidade dos doentes queimados com infecção fúngica ao longo do período de estudo.

Os resultados mostraram que existe uma diferença significativa (*Mann-Whitney*, $p < 0,05$) na mortalidade para os grupos de doentes queimados infectados e não infectados, 38,3% e 12,1%, respectivamente (Tabela 16).

Tabela 16. Comparação da mortalidade dos doentes queimados com infecção e sem infecção.

Mortalidade	Infectados		Não infectados	
	N	%	N	%
Falecidos	75	38,3	186	12,1
Não falecidos	117	61,7	1351	87,9
Total	192	100	1537	100

Mann-Whitney $U = 107770,500$; $p = 0,000$

Ao longo do período em estudo, observou-se um aumento da mortalidade entre os doentes queimados infectados com fungos (Figura 5). A mortalidade dos doentes queimados infectados apresentou valores mais elevados em 2000 (50,0%), 2004 (50,0%) e 2009 (60,0%).

Apresentação dos resultados

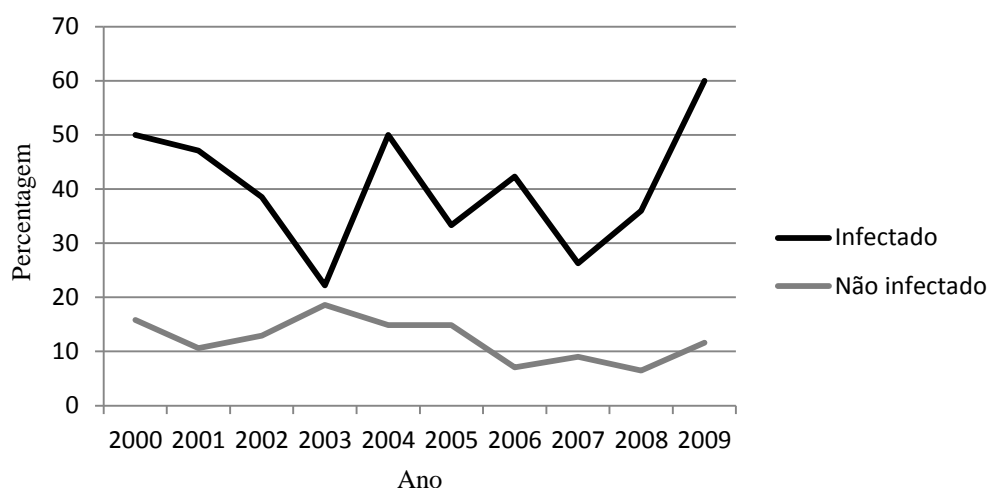


Figura 5. Evolução da mortalidade dos doentes queimados infectados e não infectados ao longo do período de estudo.

3.3 Análises microbiológicas realizadas durante o período de estudo

Durante o período de estudo foram feitas 423 análises laboratoriais, com resultados positivos para a presença de fungos (Tabela 17). A maior parte das análises foram feitas em exsudado de ferida não cirúrgica, ou seja, das zonas queimadas (31,9%), seguidas de amostras de urina (23,4%), de amostras de expectoração/aspirado brônquico (17,7%) e do sangue (para realização de hemoculturas) (16,8%).

Tabela 17. Produtos analisados durante o período de estudo.

Produtos	N	%
Expectoração/aspirado brônquico	75	17,7
Exsudado orofaríngeo	9	2,1
Exsudado de ferida cirúrgica	10	2,4
Exsudado de ferida não cirúrgica	135	31,9
Sangue (Hemoculturas)	71	16,8
Ponta cateter vascular	24	5,7
Urina	99	23,4
Total	423	100

Infecções fúngicas em doentes queimados

De entre os diversos agentes fúngicos identificados (Tabela 18), salienta-se a maior prevalência de diversas espécies de *Candida* (91,8%), maioritariamente de *Candida albicans* (Tabela 19).

Tabela 18. Fungos identificados nas análises laboratoriais.

Microrganismos	N	%
<i>Candida</i>	394	91,8
<i>Aspergillus</i>	10	2,3
<i>Geotrichum capitatum</i>	5	1,2
<i>Trichosporon asahii</i>	19	4,4
<i>Fusarium spp.</i>	1	0,2
Total	429	100

Tabela 19. Espécies de *Candida* encontradas nas análises laboratoriais.

<i>Candida</i>	N	%
<i>C. parapsilosis</i>	59	15,0
<i>C. tropicalis</i>	36	9,1
<i>C. albicans</i>	257	65,2
<i>C. guilliermondi</i>	3	0,8
<i>C. pelliculosa</i>	3	0,8
<i>C. glabrata</i>	17	4,3
<i>C. inconspicua</i>	2	0,5
<i>C. lusitaniae</i>	7	1,8
<i>C. famate</i>	2	0,5
<i>C. krusei</i>	4	1,0
<i>C. norvengensis</i>	3	0,8
<i>C. ciferii</i>	1	0,3
Total	394	100

Analisando a prevalência fúngica ao longo dos anos verificou-se que o género *Candida* foi sempre o mais prevalente (Figura 6).

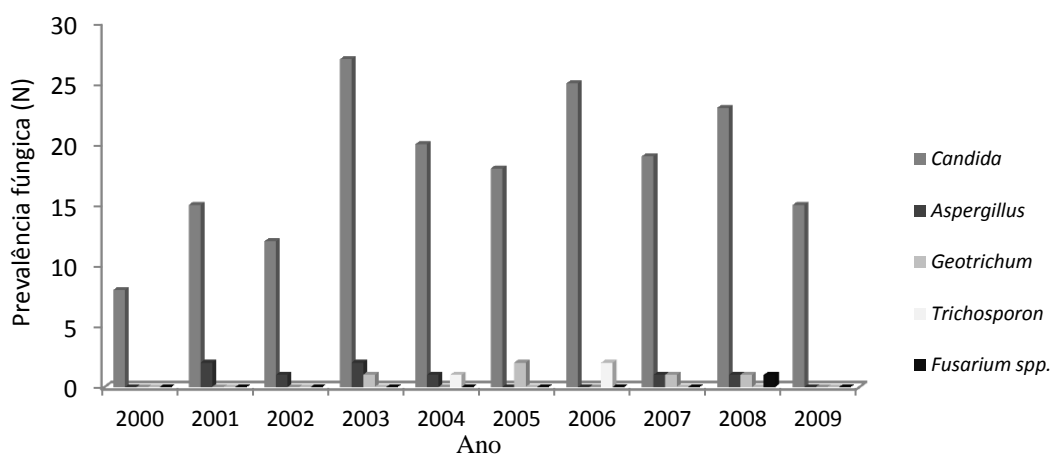


Figura 6. Evolução da prevalência de fungos isolados em doentes queimados infectados.

Apresentação dos resultados

Ao longo do período de estudo observou-se um aumento progressivo da incidência de espécies não-*albicans* em doentes queimados infectados por fungos (Figura 7).

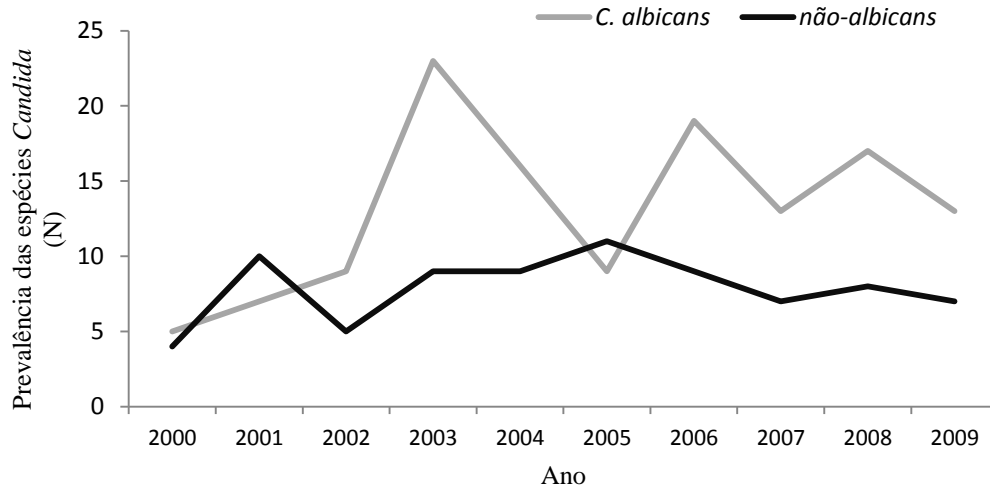


Figura 7. Evolução comparativa da distribuição de espécies de *Candida*: *albicans* e não-*albicans*.

A utilização de terapêuticas antifúngicas no tratamento de infeções é relativamente recente na UQ dos HUC. Só há registos sistemáticos a partir do ano de 2005. O Fluconazol é o antifúngico mais utilizado (42,1%) (Figura 8).

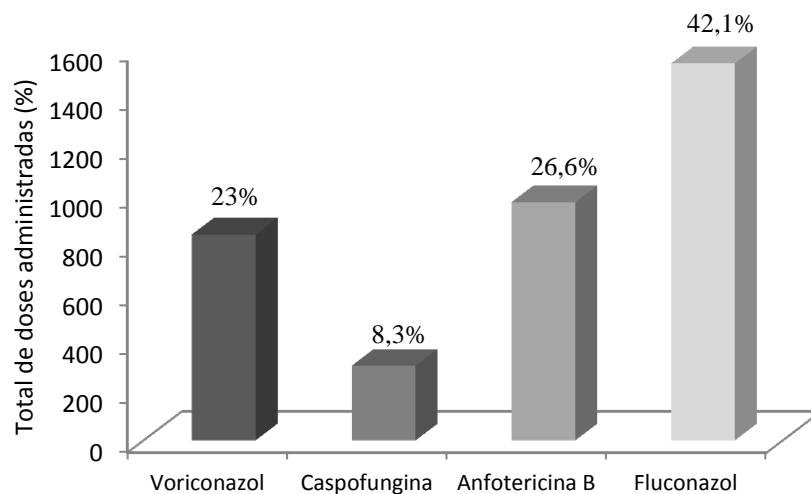


Figura 8. Frequência de utilização dos antifúngicos entre 2005 e 2009.

Infecções fúngicas em doentes queimados

Verificou-se um aumento acentuado da administração de Fluconazol no ano de 2009. Este antifúngico era, juntamente com a Caspofungina, o menos usado no ano de 2005 na UQ (Figura 9).

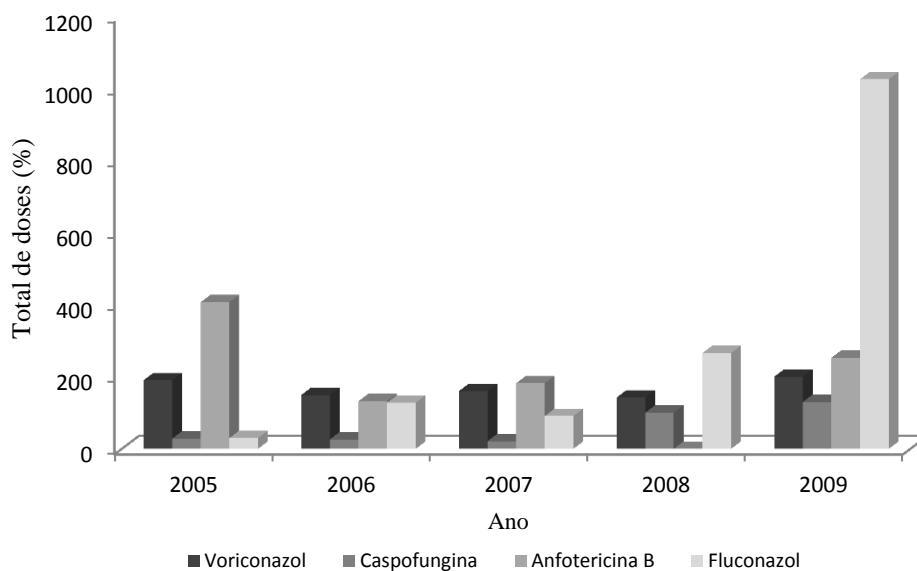


Figura 9. Evolução da utilização dos antifúngicos, no período entre 2005-2009.

3.4 Análise estatística dos resultados

A análise dos resultados mostrou que o sexo e a idade são as variáveis que mais explicam o desenvolvimento de infecção fúngica (Tabela 20).

Tabela 20. Resultados da análise de correlação entre as características pessoais e a infecção.

Características pessoais	Infecção	
	<i>r</i>	<i>p</i>
Sexo	0,060	0,013
Idade	0,152	0,000

O sexo feminino apresentou maior risco de infecção (Tabela 21).

Tabela 21. Análise comparativa da incidência de infecção por sexo.

Sexo	Total de doentes queimados	Total de doentes infectados/fungos	Incidência infecção
Masculino	1086	105	9,67
Feminino	643	87	13,53

Mann-Whitney $U = 335665,00$; $p = 0,014$

Foram os doentes mais idosos que apresentaram maior risco de infecção (Tabela 22).

Tabela 22. Análise comparativa da incidência de infecção por idade.

Classes	Total de doentes queimados	Total de doentes infectados/fungos	Incidência infecção
11-19 Anos	113	7	6,2
20-29 Anos	230	21	9,1
30-39 Anos	249	14	5,6
40-49 Anos	252	21	8,3
50-59 Anos	216	12	5,6
60-69 Anos	207	26	12,6
70-79 Anos	242	42	17,4
80-89 Anos	180	39	21,7
≥ 90 Anos	39	10	25,6

$\chi^2=58,595$; $p=0,000$

A etiologia, a SCQ, a profundidade da área queimada e a duração do internamento correlacionam-se com a infecção fúngica (*Kruskall-Wallis*, $p < 0,05$) (Tabela 23).

Infecções fúngicas em doentes queimados

Tabela 23. Análise comparativa da incidência de infecção por características clínicas.

Características clínicas	Infecção	
	r	p
Etiologia	0,087	0,000
SCQ	0,224	0,000
Profundidade	0,198	0,000
Duração do internamento	0,442	0,000

As queimaduras provocadas pelo fogo foram as que apresentaram maior risco de infecção fúngica (Tabela 24).

Tabela 24. Análise comparativa da incidência de infecção por etiologia da queimadura.

Etiologia	Total de doentes queimados	Total de doentes infectados/fungos	Incidência infecção
Fogo	879	139	15,8
Líquido fervente	406	16	3,9
Química	223	16	7,2
Eléctrica	127	7	5,5

$$X^2=49,100; p=0,000$$

A incidência de infecção fúngica aumentou significativamente para a SCQ superior a 20% (*Kruskall-Wallis*, $p < 0,05$) (Tabela 25).

Tabela 25. Análise comparativa da incidência de infecção fúngica por SCQ (%).

SCQ (%)	Total de doentes queimados	Total de doentes infectados/fungos	Incidência infecção
0-10	1001	46	4,6
11-20	355	39	11,0
21-30	150	41	27,3
31-40	72	22	30,6
41-50	50	19	38,0
51-60	31	13	41,9
61-70	18	6	33,3
71-80	20	2	10,0
81-90	16	1	6,3
91-100	16	3	18,8

$$X^2=212,434; p=0,000$$

Apresentação dos resultados

Comparando os valores médios de SCQ dos doentes queimados infectados por fungos e dos doentes queimados não infectados, verificou-se que existem diferenças significativas na SCQ dos dois grupos. Os doentes infectados por fungos tendem a apresentar valores médios de SCQ mais elevados (Tabela 26).

Tabela 26. Análise comparativa da média de SCQ em doentes queimados infectados e não infectados.

SCQ	N	Média	Desvio padrão	F	p
Infectados	192	26,87	19,967	21,737	0,000
Não infectados	1537	14,00	17,286		

Relativamente ao grau de queimadura, observou-se que são as queimaduras combinadas aquelas que apresentaram uma maior incidência de infecção fúngica (Tabela 27).

Tabela 27. Análise comparativa da incidência de infecção fúngica por profundidade da queimadura.

Grau	Total de doentes queimados	Total de doentes infectados/fungos	Incidência infecção
II	727	22	3,0
III	382	63	16,5
II/III	574	106	18,5

Os doentes com infecção fúngica apresentaram, em média, um período de internamento maior que o dos doentes não infectados (Tabela 28).

Tabela 28. Análise comparativa dos dias de internamento em doentes queimados infectados e não infectados.

Dias internamento	N	Média	Desvio padrão	F	P
Infectados	192	34,20	21,701	134,335	0,000
Não infectados	1537	13,43	11,799		

4 DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo mostraram que (1) ao longo do período de estudo houve um aumento da incidência da infecção fúngica; (2) a percentagem de doentes queimados infectados por fungos foi, em média, 11%; (3) a mortalidade nestes doentes foi muito superior (38%) à dos doentes que deram entrada na UQ dos HUC (15%); (4) os fungos mais frequentemente isolados pertencem ao género *Candida* (91,8%), seguido dos géneros *Trichosporon* (4,4%) e *Aspergillus* (2,3%); (5) de entre as espécies de *Candida*, *C. albicans* foi a espécie mais prevalente (65,2%) seguindo-se a *Candida parapsilosis* (15,0%); (6) a incidência das espécies não-*albicans* aumentou ao longo do período de estudo; (7) a extensão, a profundidade, a etiologia da queimadura, a duração do internamento e a idade foram factores determinantes na incidência da infecção fúngica (*Kruskall-Wallis* e *T-teste*, $p < 0,05$).

Neste estudo o fungo mais frequentemente isolado foi um fungo proveniente da flora normal, *Candida albicans*, mas os géneros *Trichosporon* e *Aspergillus*, com origem ambiental, também foram isolados com alguma frequência. Outros estudos sobre infecções fúngicas em doentes queimados têm mostrado também a prevalência de *Candida* spp., de *Trichosporon* spp. e *Aspergillus* spp. [Wolf *et al.*, 2001; Ullmann, 2003; Girmenia *et al.*, 2005; Murray *et al.*, 2008]. Num estudo realizado por Macedo *et al.* (2003), dos 252 doentes queimados analisados, 62 desenvolveram infecção, registando-se 58 infecções bacterianas e quatro infecções fúngicas por *Candida* spp. Os trabalhos de Costa-de-Oliveira *et al.* (2008) mostraram também ter sido a *C. albicans* a espécie mais isolada em doentes queimados, em 59% de casos, tal como observado noutros trabalhos [Sobel e Rex, 2001; Bassetti *et al.*, 2006; Costa-de-Oliveira *et al.*, 2008].

Como *Candida* spp. é responsável por mais de 80% das infecções fúngicas sistémicas [Costa-de-Oliveira *et al.*, 2008; Betts *et al.*, 2009] a infecção por estes fungos está bem estudada bem como os antifúngicos mais adequados ao tratamento por estes microrganismos, pois a maior parte dos estudos sobre resistência fúngica baseiam-se na análise dos mecanismos de resistência deste fungo. É importante salientar, contudo, a presença relativamente frequente dos fungos emergentes *Trichosporon* e *Aspergillus* neste

estudo. Estes fungos são capazes de provocar doenças no homem, que embora ainda sejam consideradas raras, revestem-se de extrema gravidade e difícil tratamento. Por outro lado, pouco é conhecido acerca dos mecanismos de resistência nestes fungos [Haddad *et al.*, 2004; Murray *et al.*, 2006].

No que se refere à mortalidade e, considerando que esta é uma consequência possível da queimadura, verificou-se que, em média, pouco mais de 15% dos doentes que deram entrada na UQ dos HUC, ao longo dos dez anos estudados, acabaram por falecer, o que vai de encontro aos valores atingidos em outras Unidades europeias. No entanto, mais de 30% dos doentes queimados infectados por fungos acabaram por falecer (38,3%). Estes dados são similares aos de outros estudos que atribuem uma média superior a 30% à taxa de mortalidade por candidíase invasiva [Pfaller *et al.*, 2006; Costa-de-Oliveira *et al.*, 2008; Hollenbach, 2008; Ha *et al.*, 2010]. No estudo português realizado por Costa de Oliveira *et al.* (2008), é referido que os doentes com infecções fúngicas apresentaram um maior risco de falecer durante a hospitalização. Numa Unidade de Queimados na China, entre Janeiro de 2003 e Dezembro de 2006, os doentes que tinham sofrido queimaduras graves apresentavam culturas positivas de fungos (0,92%, em 36 de 3909 doentes), tendo sido esta uma característica importante para explicar o aumento da mortalidade [Luo *et al.*, 2010].

Com este estudo foi possível identificar alguns dos factores que contribuem para a infecção fúngica em doentes queimados. A extensão, a profundidade e a etiologia da queimadura foram factores determinantes na incidência da infecção fúngica (*Kruskall-Wallis*, $p < 0,05$).

Os doentes com SCQ superiores a 10% e com queimaduras de 2º e 3º grau foram os mais propensos a desenvolver este tipo de infecção. Neste estudo, os doentes infectados com fungos apresentaram um valor médio de SCQ de 26,87%, tendo 24% destes uma extensão de queimadura até aos 10%. Estes resultados não estão de acordo com a literatura, na medida em que alguns estudos referem que as queimaduras com extensão entre 30-60% da SCQ são mais propícias ao desenvolvimento de infecções por fungos, nomeadamente por *Candida* [Ha *et al.*, 2010]. Este facto pode ser explicado por muitos dos doentes atingidos serem mais velhos e, como tal, apresentarem maior debilidade e imunossupressão, o que faz com que sejam vítimas de infecção fúngica mesmo com

percentagens de SCQ menores. De facto, os doentes infectados com fungos tinham, em média, 61 anos de idade, como já foi referido.

Considerando o total da amostra (infectada e não infectada), a percentagem de SCQ dos doentes queimados na UQ dos HUC durante o período de estudo também foi maioritariamente inferior a 10% (56,9%). Resultados similares foram obtidos no estudo de Wong *et al.* (2007), que verificaram que numa amostra de doentes queimados, com idades acima dos 60 anos, 73% dos pacientes apresentava uma extensão corporal queimada até 10% da superfície corporal total. Alguns estudos têm mostrado que um dos maiores factores de risco de infecção nos doentes queimados é a grande extensão de SCQ [Sobel e Rex, 2001; Ha *et al.*, 2010].

Neste estudo, os doentes queimados infectados por fungos apresentaram predominantemente queimaduras de profundidade combinada de 2º e 3º grau (55,2%) seguindo-se as queimaduras de 3º grau (32,8%). A profundidade da queimadura é um dos factores mais estudados no tratamento de queimaduras, estando relacionado com diversas complicações nos doentes queimados. As queimaduras de maior profundidade (2º e 3º grau) tendem a estar relacionadas com o aparecimento de infecção, fúngica e bacteriana, assim como com uma maior mortalidade [Franco *et al.*, 2006; Luo *et al.*, 2010]. Considerando o total da amostra (infectada e não infectada), observou-se, contudo, uma maior prevalência de queimaduras do 2º grau (42,0%), seguindo-se as queimaduras combinadas de 2º/3º grau (33,2%) e as queimaduras de 3º grau (22,1%).

Na bibliografia [Franco *et al.*, 2006], tem sido mostrada uma relação entre a profundidade e a causa das queimaduras, verificando-se que as queimaduras provocadas por líquido fervente são predominantemente do 2º grau (43,8%); as queimaduras mistas de 2º e 3º grau (42,8%) tendem a ser causadas por fogo e as de 3º grau por fogo ou electricidade (37,1%). Os resultados obtidos neste estudo mostram o mesmo padrão de variação do estudo destes autores.

Dos 192 doentes queimados que apresentaram infecção fúngica, 139 sofreram queimaduras por fogo (72,4%) e 32 por líquido fervente e produtos químicos (16,6%). Santucci *et al.* (2003) mostraram que a infecção fúngica ocorre essencialmente em doentes cuja causa de admissão é o fogo. Considerando o total dos doentes (infectados e não infectados), o fogo foi a principal causa de queimadura (50,8%) seguindo-se o líquido fervente (23,5%). Estes resultados são concordantes com os de Macedo e Santos (2006)

que realizaram um estudo com 278 doentes no qual 54,7% dos doentes queimados apresentava queimaduras por fogo e 34,5% queimaduras por líquido fervente. Wong *et al.* (2007) mostraram também que as principais causas de queimadura são o fogo (29%) e o líquido fervente (64%). Alguns estudos indicam que a maior incidência de determinadas causas de queimadura está relacionada com as actividades domésticas e os locais de trabalho [De-Souza *et al.*, 1998; Franco *et al.*, 2006; Ganesamoni *et al.*, 2010].

O tempo de internamento hospitalar parece também ser decisivo para a colonização das queimaduras, e posterior invasão sistémica, por microrganismos patogénicos, verificando-se que quanto maior for a duração de internamento maior é a probabilidade de o doente queimado adquirir uma infecção [Chow *et al.*, 2008; Ha *et al.*, 2010]. Muitos estudos apontam para a duração de internamento como um dos principais factores de risco para a infecção fúngica [Sobel e Rex, 2001; Macedo *et al.*, 2003; Bagdonas *et al.*, 2004; Church *et al.*, 2006; Pfaller *et al.*, 2006; Ha *et al.*, 2010]. No presente estudo, o tempo de permanência na unidade hospitalar foi determinante na aquisição de infecção fúngica (*T-teste*, $p < 0,05$). Os doentes queimados infectados por fungos permaneceram hospitalizados na UQ dos HUC, em média, 34 dias. Este valor foi superior à média de dias de internamento dos doentes queimados sem quadro de infecção, que foi de 13,4 dias. Macedo *et al.* (2003) apresentaram resultados semelhantes aos deste estudo para a Unidade de Queimados do Hospital Regional da Asa Norte, no Brasil, entre Junho de 2001 e Maio de 2002, com internamento médio de 12 dias. Franco *et al.* (2006) mostraram uma média de dias de internamento superior, 27 dias, em doentes queimados do Hospital Universitário San Vicente de Paúl, na Colombia.

O sexo e a idade também influenciaram o desenvolvimento de infecção fúngica em doentes queimados. Os doentes do sexo masculino, os adultos em idade laboral e os idosos foram os doentes que apresentaram maior risco de infecção.

A maioria dos doentes infectados por fungos era do sexo masculino (54,7%). Considerando a amostra em geral (doentes infectados e não infectados) também foram os homens que apresentaram uma maior prevalência de queimaduras (63%). Noutros estudos também tem sido identificado o sexo masculino como um grupo de risco relativamente às queimaduras [Santucci *et al.*, 2003; Church *et al.*, 2006; Macedo e Santos, 2006]. Segundo Church *et al.* (2006) os indivíduos do sexo masculino apresentam o dobro do risco de

queimadura relativamente ao sexo feminino, em todas as idades. As queimaduras acidentais nos homens adultos resultam sobretudo de acidentes de trabalho que ocorrem em unidades industriais e de acidentes relacionados com o consumo de álcool e/ou drogas . Em Portugal, a maioria dos trabalhadores industriais são do sexo masculino e o consumo de álcool e/ou drogas continua a ser um problema de saúde pública predominantemente masculino. Franco *et al.* (2006) realizaram um estudo com 2319 doentes queimados, numa Unidade Hospitalar ao longo de dez anos (1994-2004) e verificaram também que a maioria dos doentes era do sexo masculino. Também no trabalho realizado por Santucci *et al.* (2003) o sexo masculino aparece como a principal vítima de queimadura. Contudo, existem estudos [Wong *et al.*, 2007], principalmente na população idosa, que apresentam uma elevada prevalência de queimaduras no sexo feminino, o que está relacionado com a maior esperança de vida das mulheres.

Relativamente à idade, os doentes queimados que apresentaram infecção fúngica tinham, em média, 61 anos, observando-se uma maior incidência nos idosos com idades compreendidas entre os 71 e 90 anos. Esta parece ser, aliás, uma faixa etária com maior predisposição a vários tipos de infecção [Costa de Oliveira *et al.*, 2008]. Contudo, considerando o total da amostra (infectados e não infectados), dos grupos etários estudados, os que apresentaram maior prevalência de queimaduras foram os grupos com idades compreendidas entre os 41-50 anos (14,6%), 31-40 (14,4%) e 71-80 anos (14,0%), o que corresponde, por um lado, à idade activa e, por outro, ao grupo dos idosos. Na literatura são identificados dois grupos etários de risco, as crianças entre 1-4 anos e os adultos com idade superior a 55 anos [Church *et al.*, 2006; Franco *et al.*, 2006; Macedo e Santos, 2006]. Tendo em conta que a UQ dos HUC só admite internamentos de doentes com idade superior a 10 anos, a amostra estudada neste trabalho não inclui as crianças com idade inferior pelo que não foi possível analisar o risco de queimaduras neste grupo etário.

A instituição de terapêuticas antifúngicas é relativamente recente na UQ dos HUC, com início na última década do século passado, embora apenas existam registos informatizados a partir do ano de 2005. O Fluconazol, pelas sua eficácia no tratamento de candidíases invasivas, baixo custo e por apresentar amplo espectro de acção, foi o antifúngico mais utilizado na UQ dos HUC durante o período de estudo (42%). A utilização mais frequente deste antifúngico verifica-se pela maior prevalência da espécie

Candida albicans, por norma sensível a este fármaco. Também num estudo realizado em Espanha, no Hospital Universitário Virgen Macarena, na secção de Doenças Infecciosas, o Fluconazol foi o antifúngico mais escolhido para tratamento de candidíases [Rodríguez-Baño, 2002]. Ha *et al.* (2010), tal como outros autores, após a realização de uma revisão literária sobre doentes queimados referem que o Fluconazol é a primeira escolha em doentes clinicamente estáveis com infecção por *C. albicans* que por norma não apresentam resistência a este fármaco, enquanto que nas espécies não-*albicans*, particularmente *C. glabrata* e *C. krusei*, as resistências são frequentes [Bassetti *et al.*, 2006; Hollenbach, 2008]. Na globalidade, e atendendo a que a *C. albicans* ainda representa mais de 50% das espécies na Europa, o Fluconazol é o antifúngico mais prevalente, excepto se os doentes estiverem clinicamente instáveis, onde as equinocandinas passam a ser a primeira escolha [Lin *et al.*, 2005; Guery *et al.*, 2009; Neofytos *et al.*, 2009].

A incidência crescente de infecção fúngica nos doentes queimados da UQ dos HUC, indica que o controlo da infecção nestas unidades de tratamento de doentes imunodeprimidos é fundamental.

É pertinente aprofundar o conhecimento sobre a eficácia dos antifúngicos no combate da infecção avaliando até que ponto os fungos identificados nos doentes queimados podem estar a desenvolver resistência à terapêutica.

5 BIBLIOGRAFIA

Bagdonas, R., Tamelis, A., Rimdeika, R., Kiudelis, M. (2004). *Analysis of burn patients and the isolated pathogens*. Lietuvos Chirurgija. ISSN 1392-0995, ISSN 1648-9942. 2(3), pp.190-193.

Bassetti, M., Righi, E., Costa, A., Fasce, R., Molinari, M. P., Rosso, R., Pallavicini, F. B., Viscoli, C. (2006). *Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care*. BMC Infectious Diseases. 6:21.

Batra, A. K. (2003). *Burn mortality: recent trends and sociocultural determinants in rural India*. Burns 29; pp. 270-275.

Bergold, A. M., Georgiadis, S. (2004). *New antifungal drugs: a review*. Visão Académica. Vol. 5, n. 2; pp. 159-172.

Betts, R. F., Nucci, M., et al. (2009). *A Multicenter, Double-Blind Trial of a High-Dose Caspofungin Treatment Regimen versus a Standard Caspofungin Treatment Regimen for Adult Patients with Invasive Candidiasis*. Clinical Infectious Diseases; 48: 1676-84.

Carsin, H., Ainaud, P., Bever, H. L., Rives, J., Lakhel, A., Stephanazzi, J., Lambert, F., Perrot, J. (2000). *Cultured epithelial autografts in extensive burn coverage of severely traumatized patients: a five year single-center experience with 30 patients*. Burns 26; pp. 379-387.

Chow, J. K., Golan, Y., Ruthazer, R., et al. (2008). *Factors Associated with Candidemia Caused by Non-albicans Candida Species versus Candida albicans in the Intensive Care Unit*. Clinical Infectious Diseases; 46: 1206-13.

Bibliografia

Church, D., Elsayed, S., Reid, O., Winston, B., Lindsay, R. (2006). *Burn Wound Infections*. *Clinical Microbiology Reviews*; pp. 403-434.

Costa-de-Oliveira, S., Pina-Vaz, C., Mendonça, D., Rodrigues, A. G. (2008). *A first Portuguese epidemiological survey of fungaemia in a University Hospital*. *J. Clin. Microbiol. Infect Dis.*; 27: 365-374.

De-Souza, D., Marchesan, W. G., Greene, L. J. (1998). *Epidemiological data and mortality rate of patients hospitalized with burns in Brazil*. *Burns* 24; pp. 433-438.

Deresinski, S. C., Stevens, D. A. (2003). *Caspofungina*. *Clinical Infectious Diseases*. 36:1445-57.

Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC420296/>

Fortin, M. (1999). *O Processo de Investigação: da concepção à realização*. Lisboa: LusoCiência.

Edwards-Jones, V., Greenwood, J. E. (2003). *What's new in burn microbiology? James Laing Memorial Prize Essay 2000*. *Burns* 29; pp. 15-24.

Espinel-Ingroff, A. (1996). *History of Medical Mycology in the United States*. *Clinical Microbiology Reviews*; pp. 235-272.

Favel, A., Peyron, F., Méo, M. D., Michel-Nguyen, A., Carrière, J., Chastin, C., Regli, P. (1999). *Amphotericin B susceptibility testing of Candida lusitanae isolates by flow cytofluorometry: comparison with the Etest and the NCCLS broth macrodilution method*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*; 43:227-232.

Franco, M. A. H., Gonzáles, N. C. J., Díaz, M. E. M., Pardo, S. V., Ospina, S. (2006). *Epidemiological and clinical profile of burn victims Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, 1994-2004*. *Burns* 32; pp. 1044-1051.

Fridkin, S. K., Jarvis, W., R. (1996). *Epidemiology of Nosocomial Fungal Infections*. Clinical Microbiology Reviews. 9(4):499.

Fridkin, S. K. (2005). *The Changing Face of Fungal Infections in Health Care Settings*. Clinical Infectious Diseases. 41: 1455-60.

Ganesamoni, S., Kate, V., Sadasivan, J. (2010). *Epidemiology of hospitalized burn patients in a tertiary care hospital in South India*. Burns 36; pp. 422-429.

Girmenia, C., Pagano, L., Martino, B., D'Antonio, D., Fanci, R., Specchia, G., Melillo, L., Buelli, M., Pizzarelli, G., Venditti, M., Martino, P. (2005). *Invasive Infections Caused by Trichosporon Species and Geotrichum capitatum in Patients with Hematological Malignancies: a Retrospective Multicenter Study from Italy and Review of the Literature*. Journal of Clinical Microbiology; 43(4): 1818.

Gomez, R., Murray, C. K., Hospenthal, D. R., Cancio, L. C., Renz, E. M., Holcomb, J. B., Wade, C. E., Wolf, S. E. (2009). *Causes of Mortality by Autopsy Findings of Combat Casualties and Civilian Patients Admitted to a Burn Unit*. American College of Surgeons.

González, G. M., Elizondo, M., Ayala, J. (2008). *Trends in Species Distribution and Susceptibility of Bloodstream Isolates of Candida Collected in Monterrey, Mexico, to Seven Antifungal Agents: Results of a 3-Year (2004 to 2007) Surveillance Study*. Journal of Clinical Microbiology. Vol. 46, No.9; pp. 2902-2905.

Guery, B. P., Arendrup, M. C., Auzinger, G., Azoulay, E., Sá, M. B., Johnson, E. M., Muller, E., Putensen, C., Rotstein, C., Sganga, G., Venditti, M., Crespo, R. Z., Kullberg, B. J. (2009). *Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part II. Treatment*. Intensive Care Med. 35:206-214.

Ha, J. F., Italiano, C. M., Heath, C. H., Shih, S., et al. (2010). *Candidemia and invasive candidiasis: a review of the literature for the burns surgeon*. Burns.

Bibliografia

Haddad, S. H., Arabi, Y. M., Memish, Z. A. (2004). *Nosocomial infective endocarditis in critically ill patients: a report of three cases and review of the literature*. International Journal of Infectious Diseases 8; pp. 210-216.

Han, T., Kim, J., Yang, M., Han, K., Han, S., Jung, J., Lee, J., Jang, Y., Burd, A., Oh, S. (2005). *A retrospective analysis of 19,157 burns patients: 18-year experience from Hallym Burn Center in Seoul, Korea*. Burns 31; pp. 465-470

Hettiaratchy, S., Dziewulski, P. (2004). *ABC of burns: Introduction*. BMJ. N° 328 (Jun); pp. 1366-1368.

Hollenbach, E. (2008). *Invasive candidiasis in the ICU: evidence based and on the edge of evidence*. Journal compilation. Mycoses, 51 (Suppl. 2); pp. 25-45.

Kanafani, Z. A., Perfect, J. R. (2008). *Resistance to Antifungal Agents: Mechanisms and Clinical Impact*. Clinical Infectious Diseases. 46: 120-8.

Kofla, G, Ruhnke, M. (2005). *Voriconazole: review of a broad spectrum triazole antifungal agent*. Expert Opin. Pharmacother. 6(7):1215-1229.

Lin, M. Y., Carmeli, Y., Zumsteg, J., Flores, E. L., Tolentino, J., Sreeramoju, P., Weber, S. G. (2005). *Prior Antimicrobial Therapy and Risk for Hospital-Acquired Candida glabrata and Candida Krusei Fungemia: a Case-Case-Control Study*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 4555-4560.

Luo, G., Peng, Y., Yuan, Z., et al. (2010). *Yeast from burn patients at a major burn centre of China*. Burns.

Macedo, J. L. S., Rosa, S. C. (2003). *Sepsis in burned patients*. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 36(6):647-652.

Madigan, M. T., Martinko, J. M., Dunlap, P. V., Clark, D. P. (2009). *Biology of Microorganisms*. Twelfth Edition. Pearson International Edition.

Macedo, J. L. S., Santos, J. B. (2006). *Nosocomial infections in a Brazilian Burn Unit*. *Burns* 32; 477-481.

Marchetti, O., Bille, J., Fluckiger, U., Eggimann, P., Ruef, C., Garbino, J., Calandra, T., Glauser, M., Tauber, M. G., Pittet, D. (2004). *Epidemiology of Candidemia in Swiss Tertiary Care Hospitals: Secular Trends, 1991-2000*. *Clinical Infectious Diseases*. 38:311-20.

Martinho, A. M. P. R. (2008). *Balneoterapia: um estudo realizado na Unidade Funcional de Queimados dos Hospitais da Universidade de Coimbra*. *Dissertação de Mestrado em Saúde Pública apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra*.

Martins-Diniz, J. N., Moraes da Silva, R. A., et al. (2005). *Monitoring of airborne fungus and yeast species in a hospital unit*. *Rev. Saúde Pública*; 39(3): 398-405.

McKane, L., Kandel, J. (1996). *Microbiology – Essentials and applications*, 2nd ed. McGraw-Hill; pp. 255-691.

Murray, P. R., Rosenthal, K. S., Tenover, M. C., Tenover, M. C., Tenover, M. C. (2006). *Medical Microbiology*. Fifth edition. Mosby. 47-493.

Murray, C. K., Loo, F. L., Hospenthal, D. R., Cancio, L. C., Jones, J. A., Kim, S. H., Holcomb, J. B., Wade, C. E., Wolf, S. E. (2008). *Incidence of systemic fungal infection and related mortality following severe burns*. *Burns* 34; pp. 1108-1112.

Negri, M., Martins, M., Henriques, M., Svidzinski, T. I. E., Azeredo, J., Oliveira, R. (2010). *Examination of Potential Virulence Factors of Candida tropicalis Clinical Isolates From Hospitalized Patients*. *Mycopathologia*. 169:175-182.

Neofytos, D., Horn, D., Anaissie, E., Steinbach, W., Olyaei, A., Fishman, J., Pfaller, M., Chang, C., Webster, K., Marr, K. (2009). *Epidemiology and Outcome of Invasive Fungal Infection in Adult Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Analysis of Multicenter*

Bibliografia

Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance Registry. Clinical Infectious Diseases. 48:265-73.

Nucci, M., Perfect, J. R. (2008). *When Primary Antifungal Therapy Fails*. Clinical Infectious Diseases. 46: 1426-33.

Pagano, L., Caira, M., Candoni, A., Offidani, M., Fianchi, L., Martino, B., Pastore, D., Picardi, M., Bonini, A., Chierichini, A., Fanci, R., Caramatti, C., Invernizzi, R., Mattei, D., Mitra, M. E., Melillo, L., Aversa, F., Lint, M. T. V., Falcucci, P., Valentini, C. G., Girmenia, C., Nosari, A. (2006). *The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study*. Infections Disorders; 91:1068-1075.

Pfaller, M. A., Pappas, P. G., Wingard, J. R. (2006). *Invasive Fungal Pathogens: Current Epidemiological Trends*. Clinical Infectious Diseases. 43: S3-14.

Pruitt, B. A.; McManus, A. T.; Kim, S. H.; Goodwin, C. W. (1998). *Burn wound infections: current status*. World J. Surg., Vol.22: 135-145.

Rempel, L. C. T., Tizzot, M. R. P. A., Vasco, J. F. M. (2011). *Incidência de Infecções bacterianas em pacientes queimados sob tratamento em Hospital Universitário de Curitiba*. Revista Bras. Queimaduras; 10(1): 3-9.

Ribeiro, E. L., Guimarães, R. I., Inácio, M. C. C., et al. (2004). *Aspectos das leveduras de Candida Vinculadas às Infecções Nosocomiais*. NecosLab, edição 64; pp. 106-128.

Santucci, S. G., Gobara, S., Santos, C. R., Fontana, C., Levin, A. S. (2003). *Infections in a burn intensive care unit: experience of seven years*. Journal of Hospital Infection; 53:6-13.

Siegman-Igra, Y., Anglim, A. M., Shapiro, D. E., Adal, K. A., Strain, B. A., Farr, B. M. (1997). *Diagnosis of Vascular Catheter-Related Bloodstream Infection: a Meta-Analysis*. Journal of Clinical Microbiology. 928-936.

Sobel, J. D., Rex, J. H. (2001). *Invasive Candidiasis: Turning Risk into a Practical Prevention Policy?* Clinical Infectious Diseases; 33:187-90.

Telemática para Cuidados de Saúde. (2000). *Classificação internacional para a prática de enfermagem (CIPE/ICNP): versão Beta*. Randi A. Mortensen. Comissão Europeia DG XIII; 40.

Tobiasen, J., Hiebert, J., Edlich, R. (1982). *Prediction of burn mortality*. Surgery, Gynecology and Obstetrics. 154(5): 711-4.

Ullmann, A. J. (2003). *Review of the safety, tolerability, and drug interactions of the new antifungal agents caspofungin and voriconazole*. Current Medical Research and Opinion. Vol. 19, No.4; pp. 263-271.

Vidal-Trecan, G., Tcherny-Lessenot, S., Grossin, C., Devaux, S., Pages, M., Laguerre, J., Wassermann, D. (2000). *Differences between burns in rural and in urban areas: implications for prevention*. Burns 26; pp. 351-358.

Wibbenmeyer, L., Danks, R., Faucher, L., Amelon, M., Latenser, B., Kealey, P., Herwaldt, L. A. (2006). *Prospective Analysis of Nosocomial Infection Rates, Antibiotic Use, and Patterns of Resistance in a Burn Population*. Journal of Burn Care & Research. Volume 27, Number 2; pp. 152-160.

Wolf, D. G., Falk, R., Hacham, M., Theelen, B., Boekhout, T., Scorzetti, G., Shapiro, M., Block, C., Salkin, I. F., Polacheck, I. (2001). *Multidrug-Resistant Trichosporon asahii Infection of Nongranulocytopenic Patients in Three Intensive Care Unit*. Journal of Clinical Microbiology; Vol. 39, No. 12; pp. 4420-4425.

Wong, P., Choy, V. Y. C., Ng, J. S. Y., Yau, T. T. L., Yip, K., Burd, A. (2007). *Elderly burn prevention: A novel epidemiological approach*. Burns 33; pp. 995-1000.

Bibliografia

Wurtz, R., Karajovic, M., Dacumos, E., Jovanovic, B., Hanumadass, M. (1995). *Nosocomial infections in a burn intensive care unit*. *Burns*; Vol. 21, No 3; pp. 181-184.

Zepelin, M. B., Kunz, L., Ruchel, R., Reichard, U., Weig, M., Groß. (2007). *Epidemiology and antifungal susceptibilities of Candida spp. To six antifungal agents: results from a surveillance study on fungaemia in Germany from July 2004 to August 2005*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 60, 424-428.

ANEXOS

Anexo 1

Anexo 1

Abbreviated Burn Severity Index

A Practical Burn Severity Index

Joyce Tobiasen, PhD; John M. Hiebert, MD; Richard F. Edlich, MD, PhD
University of Virginia, Charlottesville

Table 10.—Abbreviated Burn Severity Index

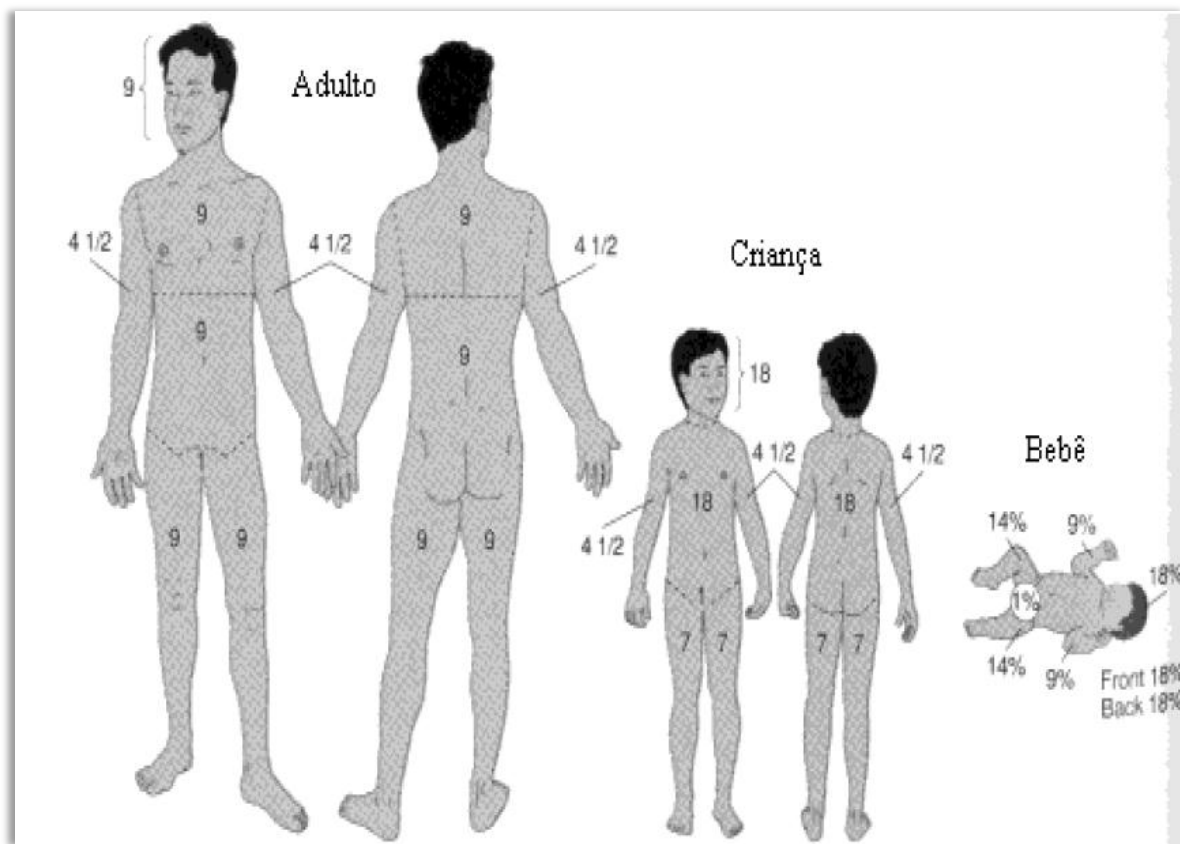
Sex	Female	Score
	Male	
		1
		0
Age (Yr)	0-20	1
	21-40	2
	41-60	3
	61-80	4
	81-100	5
Inhalation injury		1
Full-thickness burn		1
Total BSA burn (%)	1-10	1
	11-20	2
	21-30	3
	31-40	4
	41-50	5
	51-60	6
	61-70	7
	71-80	8
	81-90	9
	91-100	10
Total		
Total burn score	Threat to life	Probability of survival
2-3	Very low	≥.99
4-5	Moderate	.98
6-7	Moderately severe	.8-.9
8-9	Serious	.5-.7
10-11	Severe	.2-.4
≥12	Maximum	≤.10

Anexo 2

Anexo 2

Regra dos Nove de Wallace e Pulaski

Infecções fúngicas em doentes queimados



Anexo 3

Anexo 3

Método de Lund-Browder

Infecções fúngicas em doentes queimados

Idade em anos \ Área	0 - 1	1 - 4	5 - 9	10 - 14	15	Adulto
Cabeça	19	17	13	11	9	7
Pescoço	2	2	2	2	2	2
Tronco anterior	13	13	13	13	13	13
Tronco posterior	13	13	13	13	13	13
Nádega direita	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2
Nádega esquerda	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2
Genitália	1	1	1	1	1	
Braço direito	4	4	4	4	4	4
Braço esquerdo	4	4	4	4	4	
Antebraço direito	3	3	3	3	3	3
Antebraço esquerdo	3	3	3	3	3	3
Mão direita	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2
Mão esquerda	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2
Coxa direito	5 1/2	6 1/2	8	8 1/2	9	9 1/2
Coxa esquerda	5 1/2	6 1/2	8	8 1/2	9	9 1/2
Perna direita	5	5	5 1/2	6	6 1/2	7
Perna esquerda	5	5	5 1/2	6	6 1/2	7
Pé direito	3 1/2	3 1/2	3 1/2	3 1/2	3 1/2	3 1/2
Pé esquerdo	3 1/2	3 1/2	3 1/2	3 1/2	3 1/2	3 1/2