

Abscesso Hepático Fúngico: Análise Secundária de Dados

Fungal Liver Abscess: Secondary Analysis of Cases

Camile Sales R. dos Santos, José Tavares-Neto

Faculdade de Medicina da Bahia (FAMEB) da Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil

O abscesso hepático causado por fungo (AHF) é patologia rara e apresenta elevada taxa de letalidade, especialmente em pacientes imunossuprimidos. Neste sentido, se justifica o estudo, baseado em análise secundária de dados, para melhor avaliar aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos. As publicações foram investigadas no LILACS e MEDLINE, sendo critério de inclusão a confirmação do agente etiológico. Foram selecionados na literatura 101 artigos, destes 61 (60,4%) foram incluídos e 40 (39,6%) excluídos. Na análise dos 61 artigos, houve a descrição de 169 pacientes com AHF, e para cada um foi preenchido questionário-padrão. Chamou atenção a falta de informações em grande número de casos. Dos 169 pacientes, 53,8% eram do sexo feminino; e a média de idade foi 31,5 ($\pm 18,8$) anos. A *Candida* sp. foi descrita em 146 (84,6%) dos casos; e 84% tinham alguma neoplasia associada. A anfotericina B foi o medicamento antifúngico mais utilizado (95,4%). Não obstante esses resultados, a quase totalidade (98,8%) dos relatos de AHF na literatura foi avaliada como de baixa qualidade, com 8 a 49 pontos dos 92 possíveis. Em conclusão, além da escassez e a baixa qualidade dos dados, que muito comprometem as publicações da literatura, a falta de uniformidade sobre o tema também indica a necessidade de outros estudos e a existência de muitas lacunas no conhecimento sobre AHF.

Palavras-chaves: Abscesso hepático fúngico, *Candida* sp., análise secundária de dados, revisão sistemática.

*Fungal liver abscess (FLA) is a rare disease and gives a high lethality, especially in immunodeficient patients. These justify this study based on secondary analysis of cases for evaluated clinical, diagnosis and treatment aspects. The publications was investigated on LILACS and MEDLINE, been inclusion criterion the confirmation of the etiologic agent. Was selected in the literature 101 articles, these 61 (60.4%) was included and 40 (39.6%) excluded. In the analysis of 61 articles 169 patients was described as having fungal hepatic abscess, and for each one was attributed pattern questionnaire. The missing information in a great number of cases called attention. Among 169 patients, 53.8% were female, the mean of age was 31.5 (± 18.8) years old. *Candida* sp. was described in 146 (84.6%) of the cases; and 84% had any neoplasia associated. Anfotericin B was the antifungal more used (95.4%). Nevertheless these results, the almost totality (98.8%) of the reports of FLA in the literature was evaluated as quality low, with 8 to 49 points of 92. In conclusion, beyond scarcity and low quality of the datum, which pledge the publications in the literature, the fault of uniformity about the theme indicates the necessity of others studies and the existence of many lacunas of knowledge about FLA.*

Key words: *Fungal liver abscess, Candida sp., secondary analysis of cases, systematic review.*

Recebido em 12/11/2004

Aceito em 11/01/2005

Endereço para correspondência: Acad. Camile Sales R. dos Santos. Rua Amazonas, 15 apto. 1002, bairro Pituba, 41830-380 Salvador, Bahia, Brasil. E-mail: csrs_br@yahoo.com.br.

Gazeta Médica da Bahia 2004;74(2):Jul-Dez:127-144.

© 2004 Gazeta Médica da Bahia (ISSN 0016-545X).

Todos os direitos reservados.

O abscesso hepático fúngico é uma rara condição clínica e frequentemente associada à elevada taxa de morbimortalidade, acometendo principalmente pacientes imunossuprimidos em tratamento quimioterápico, doença granulomatosa ou neoplásica e portadores de AIDS^(4,12,13). Nas últimas décadas, aparentemente o aumento da frequência de casos de

abscesso hepático fúngico é proporcional ao da população imunossuprimida e da maior expectativa de vida da população observada em quase todo o mundo^(11,18). Também, os avanços científico-tecnológicos e a introdução de novos medicamentos aumentaram a sobrevivência de pacientes com AIDS, câncer ou de pessoas transplantadas, havendo, em conseqüência, maiores chances do aparecimento de doenças causadas por agentes oportunistas^(11,18).

Não obstante, há poucos estudos na literatura a respeito de abscesso hepático fúngico e, conseqüentemente, pouco se sabe sobre sua epidemiologia, quadro clínico mais preditivo, os agentes etiológicos mais freqüentes, abordagem propedêutica ou diagnóstica e terapêutica. Nesse sentido, a análise secundária de dados é uma das estratégias metodológicas de revisão sistemática de casos, a partir de dados publicados e visa responder perguntas diferentes daquelas dos seus estudos originais^(6,9).

A revisão sistemática sob a forma de análise secundária de dados, se aplica fundamentalmente na análise de patologia rara ou de muito baixa incidência^(6,9,22). Nesse modelo de estudo, os dados de estudos publicados ou registrados por especialistas ou de serviços reconhecidos são registrados, separadamente, em ficha ou formulário-padrão, previamente formulado, e que possibilite a padronização da coleta e do registro de dados^(6,9,22). Dessa forma, em parte, é maior o controle da variação entre observadores e a mesma é reduzida, isso seja na forma de interpretar ou de registrar o fato ou a ocorrência descrita.

O objetivo foi o de rever os casos publicados de abscesso hepático fúngico, quanto ao seu perfil etiológico, as manifestações clínicas, as estratégias terapêuticas e o prognóstico, como também avaliar possíveis fatores de risco e os principais esquemas terapêuticos utilizados.

Materiais e Métodos

Na análise secundária de dados foram utilizadas as informações bibliográficas registradas no banco de dados MEDLINE (PubMed: Cumulative Index

Medicus) e LILACS-BIREME (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências de Saúde). Foram pesquisados neste estudo os artigos publicados entre 1960 a 2003, sob a forma de relato de caso ou de série de casos de abscesso hepático fúngico, nas línguas inglesa, espanhola ou portuguesa e com obrigatoriamente a comprovação da etiologia fúngica por estudo histopatológico e/ou cultura de espécime obtido por biópsia do tecido hepático ou usando a aspiração por agulha.

Foram excluídos da análise secundária, o caso clínico ou o artigo sem comprovação da etiologia fúngica ou artigos publicados em outras línguas, diferentes daquelas citadas entre os critérios de inclusão.

Além da estratégia de pesquisa para identificação dos artigos nos bancos de dados supracitados (MEDLINE e LILACS)^(6,9), também buscou-se outros relatos de casos entre as referências bibliográficas de artigos (incluídos ou selecionados e excluídos) e em livros de Gastroenterologia, Hepatologia, Medicina Tropical, Doenças Infecciosas e Parasitárias e Infectologia.

Na pesquisa bibliográfica, foram utilizados os seguintes termos de pesquisa (palavras-chaves e delimitadores): 1. “liver abscess”[MESH] OR (hepat*[TW] AND abscess*[TW]) AND (mycosis[MESH] OR fungi[TW] OR mycosis[TW]); 2. *candida* liver abscess; 3. *aspergillus* liver abscess; 4. *sporothrix* liver abscess; 5. *blastomyces* liver abscess; 6. *histoplasma* liver abscess; 7. *cryptococcus* liver abscess; 8. *coccidioides* liver abscess; 9. *paracoccidioides* liver abscess; 10. *pseudallescheria* liver abscess; 11. *penicillium* liver abscess; e 12. fungal liver abscess.

Após a leitura do “abstract”, os artigos selecionados foram solicitados a BIREME ou ao Programa de Comutação Bibliográfica (COMUT), isso quando não encontrados em revistas disponíveis no Periódicos-CAPES ou nas Bibliotecas da Faculdade de Medicina da Bahia (FAMEB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA) ou do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES).

Após a leitura completa do artigo incluído no estudo e a inclusão do(s) caso(s) publicado(s), primeiramente

os dados (demográficos, clínicos, diagnósticos, terapêuticos, evolução e prognósticos) de cada caso clínico foram registrados em questionário-padrão previamente avaliado^(6-9,26) e com as devidas adaptações para este trabalho. Nesse questionário-padrão havia perguntas sobre 112 variáveis, sendo 4 delas referentes ao trabalho publicado (número da publicação [mais o registro completo da referência bibliográfica], ano da publicação e número de casos) e o tipo de estudo (se relato ou série de casos). Das 108 variáveis restantes, outras 16 variáveis eram associadas ou decorrentes de uma outra variável pesquisada, e assim restaram 92 variáveis incluídas na pontuação final de cada caso.

Ou seja, cada caso clínico ou paciente incluído no estudo poderia ter até 92 pontos, isso caso todas as informações pesquisadas estivessem descritas no trabalho publicado, mesmo que a variável pesquisada apresentasse registro assinalado como ausente ou resultado negativo. Para isso, foram construídos dois bancos de dados. No primeiro, a informação foi registrada conforme sua distribuição possível na publicação, por exemplo: sexo (0-feminino; 1-masculino; 9- não-descrito); resultado do exame ultrasonográfico na admissão (00- sem alterações ou assinalado como “normal”; 01-lesões hipoecogênicas isoladas; ...; 16-lesões hipoecogênicas, múltiplas, tipo “bull-eye”; 98- exame realizado, mas sem resultado descrito; 99- exame não citado e sem nenhuma referência sobre o mesmo – nesse tipo de variável a codificação foi posterior). No segundo banco de dados, destinado ao cálculo da pontuação de cada caso, os resultados mencionados ou registrados (mesmo que em outras partes da publicação – relato de outro caso ou na discussão do artigo selecionado), recebiam o escore um (1) e a ausência da informação o escore nove (9) ou “missing”. Desse modo, sendo o caso relatado do sexo feminino ou masculino receberia o escore 1; bem como, aquele com resultado do exame ultrasonográfico na admissão com escores originalmente entre 0 a 98.

Pela soma dos escores (excluindo os de escore 9) das 92 variáveis sobre o caso clínico descrito, cada paciente pôde ser classificado em uma das 4 seguintes

categorias, segundo o total da pontuação recebida^(6,9): A (número de informações referenciadas acima de 79% do total de pontos possíveis) – de 76 a 92 pontos; B (razoável número de informações referenciadas) – de 50 a 75 pontos; C (baixo número de informações referenciadas) – de 25 a 49 pontos; e D (muito baixo número de informações referenciadas) – de 1 a 24 pontos.

Todas as informações registradas, foram transportadas para o Banco de Dados no “software” SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*), versão 12.0. A análise estatística foi realizada através da análise descritiva de cada variável com percentual de frequência para variáveis categóricas e média, desvio-padrão, mediana e moda para as variáveis escalares. Quando houve necessidade da aplicação de algum teste estatístico, conforme o tipo e distribuição da(s) variável(is) analisada(s), foi selecionado método paramétrico (teste t de Student) ou não-paramétrico (qui-quadrado com ou sem correção de Yates; teste exato de Fisher; teste de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis, conforme a indicação). O resultado do teste estatístico foi considerado significativo quando a probabilidade (p) da ocorrência de erro do tipo I (ou α) foi menor ou igual a 5% ($p \leq 0,05$).

Resultados

Características Gerais dos Trabalhos Publicados

Foram selecionados na literatura 101 artigos (Anexo 1) como tendo relato(s) de casos clínicos de abscesso hepático fúngico (AHF), destes 61 (60,4%) foram incluídos (Anexo 1) e 40 (39,1%) excluídos (Anexo 1). Após a análise dos 61 artigos selecionados, houve a inclusão de 169 pacientes com AHF.

Os 40 artigos excluídos totalizavam 359 pacientes com provável AHF e a quase totalidade era série de casos, sem comprovação do fungo envolvido e, alguns desses, usando critérios clínico-epidemiológicos definidores pouco precisos.

Nenhum dos casos de AHF selecionados procedia do Brasil, do continente latino-americano ou de países

da Oceania. A maioria dos casos (70,4%; 119/169) procedia dos Estados Unidos (USA) e secundariamente (20,7%; 35/169) de países europeus, especialmente da Espanha (n=15). Além dos 119 casos de procedência norte-americana, do Canadá foram 9 casos e um caso de Porto Rico (USA). Do continente asiático, só houve a descrição de 5 casos (1 da Índia, 2 de Israel e 2 do Japão).

Dos 92 pontos possíveis na sistematização de cada caso, nenhum paciente incluído obteve 76 ou mais pontos (grupo A). A pontuação dos 169 casos de AHF variou de 8 a 53 pontos, sendo a moda e a mediana de 27 e a média de 28,3 ($\pm 8,0$) pontos. Desse modo, os casos descritos ficaram assim distribuídos: grupo D (de 1 a 24 pontos): 45 (26,6%); grupo C (de 25 a 49 pontos): 122 (72,2%); e grupo B (de 50 a 75 pontos): 2 (1,2%) – um com 51 e outro com 53 pontos. Nas análises subsequentes, os 2 casos do grupo B foram somados aos do grupo C.

No Quadro 1 constam todas as 92 variáveis sistematizadas, assinalando se foi descrita (mesmo sendo o resultado normal ou negativo). Chama a atenção o grande número de variáveis sem informação, como também se observou ao relatar acima a distribuição dos casos por grupo segundo a pontuação dos mesmos. Isso seria até mais grave, caso não fossem incluídas muitas das informações ou variáveis descritas sobre o caso de AHF na discussão do artigo ou até mesmo na descrição de outro caso do mesmo artigo selecionado, quando o(s) autor(es) comparava(m) um paciente ao outro. Mesmo assim, como mostra o Quadro 1, quase dois terços (n=67; 73,6%) das 92 variáveis pesquisadas sobre o caso de AHF não tinham informações.

No conjunto, a maioria dos pacientes descritos era proveniente de série de casos (n=130; 76,9%) e os demais (n=39; 23,1%) de publicação sob a forma de relato de caso. Pelo teste de Mann-Whitney, esses últimos tiveram maiores ($p<0,008$) pontuações (“mean rank”: 103,13) do que os descritos em série de casos (“mean rank”: 79,56). Nos 130 casos de AHF extraídos de série de casos, os trabalhos descreviam de 2 a 23 pacientes; de duas séries publicadas, respectivamente com 3 e 4 casos, só foi selecionado

um (1) caso de AHF de cada. Na Tabela 1, consta a distribuição dos trabalhos segundo o número de casos descritos e o respectivo grupo da pontuação recebida, sendo desigual ($\chi^2=22,58$; $p<0,004$, g.l.=8) essa distribuição. Entre 1 (de relatos de caso) a 4 casos, houve a tendência de redução da pontuação, mas só sendo significativamente menor ($p<0,05$) quando os relatos com 4 casos foram comparados aos de 1 a 3 casos. Essa mesma análise entre os relatos de 5 a 6 casos, não alcançou significância estatística ($p>0,07$), bem como ao comparar esse conjunto (5 + 6) com os trabalhos de 8 ($p>0,81$) e 9 casos ($p>0,91$). Porém, o conjunto dos relatos de 5 a 9 casos foi diferente ($p<0,02$) da distribuição do relato com 23 casos. Por sua vez, não houve diferença estatística entre os relatos com 2 + 3 casos *versus* 5 + 6 + 8 + 9 ($p>0,50$), mas esse conjunto (2 + .. + 9) foi estatisticamente diferente dos relatos com 1 caso ($p<0,02$), 4 ($p<0,05$) e 23 casos ($p<0,02$).

Considerando o ano de publicação do trabalho dos casos levantados, as duas primeiras descrições incluídas datam de 1963, e houve a tendência do aumento do número a partir de 1984. Não obstante, com o avançar das décadas, a pontuação dos relatos não diferiu ($p>0,10$) entre os seguintes períodos: 1963-1972, 1973-1982, 1983-1992 e 1993-2001 (nenhum relato incluído foi do período 2002-2003). De 1963 a 1981, foram 13 (7,7%) relatos e de 1982 a 2001 outros 156 (92,3%) casos. Nesses dois períodos (1963 – 1981; e 1982 – 2001), foi semelhante ($p>0,97$) a proporção de casos dos grupos D e C, respectivamente 30,8% (n=4) e 69,2% (n=9) vs. 26,3% (n=41) e 73,7% (n=115).

Características dos Casos de AHF

A proporção sexual foi de 46,2% (n=78) homens e 53,8% (n=91) mulheres, com idades variando entre 1 a 81 anos (mediana de 28 e média de $31,5 \pm 18,8$ anos). Entre esses, quarenta e cinco (26,6%) tinham menos de 18 anos e 17 (10,1%) casos 60 ou mais anos de idade. As médias das idades de homens e mulheres foram semelhantes ($p>0,93$), respectivamente $31,6 \pm 19,5$ e $31,4 \pm 18,4$ anos.

Quadro 1. Variáveis pesquisadas em cada um dos 169 pacientes com abscesso hepático fúngico (AHF) publicado na literatura pesquisada (1963-2001).

Variáveis	Número de casos com alguma informação descrita (%)
<u>Demográficas</u>	
Sexo	169 (100)
Idade	169 (100)
Procedência (País)	169 (100)
Ocupação	3 (1,8)
<u>Clínicas</u>	
Dor em hipocôndrio direito	25 (14,8)
Dor em hipocôndrio esquerdo	5 (3,0)
Perda de peso	16 (9,5)
Febre	138 (81,7)
Icterícia	16 (9,5)
Outras queixas	64 (37,9)
Massa em hipocôndrio direito	1 (0,6)
Massa em hipocôndrio esquerdo	1 (0,6)
Hepatimetria do lobo hepático direito	3 (1,8)
Hepatimetria do lobo hepático esquerdo	5 (3,0)
Consistência da superfície hepática	1 (0,6)
Esplenomegalia	48 (28,4)
Duração do início das queixas até o diagnóstico (em dias)	8 (4,7)
<u>Hábitos de vida e história médica pregressa ou atual</u>	
Tuberculose	0
Outra doença fúngica associada	2 (1,2)
Alcoolista	4 (2,4)
Diabetes mellitus	5 (3,0)
Cirrose	5 (3,0)
Doença auto-imune	1 (0,6)
Neoplasia	142 (84,0)
Corticoterapia	39 (23,1)
Tratamento citotóxico ou quimioterápico	131 (77,5)
Tratamento radioterápico	4 (2,4)
Transplante (exceto de córnea)	24 (14,2)
Infecção por HIV ou AIDS	1 (0,6)
Usuário de droga	2 (1,2)
Trauma abdominal	14 (8,3)
Outra doença hepática	6 (3,6)
Corpo estranho abdominal	4 (2,4)
Prematuridade (se criança)	0
<u>Exames de laboratório, micológicos e de imagem</u>	
Hematócrito	4 (2,4)
Hemoglobina	14 (8,3)
Leucograma (total de leucócitos/mm ³)	35 (20,7)
Número de segmentados + bastões	13 (7,7)
Número de linfócitos	9 (5,3)
Número de monócitos	6 (3,6)
Alanina-aminotransferase	52 (30,8)
Aspartato-aminotransferase	41 (24,3)
Fosfatase alcalina	62 (36,7)
Gama-glutamil transferase	9 (5,3)
Tempo de protrombina	5 (3,0)

Variáveis	Número de casos com alguma informação descrita (%)
Proteínas totais	3 (1,8)
Albumina sérica	7 (4,1)
Bilirrubinas totais	44 (26,0)
Bilirrubina indireta	12 (7,1)
Proteína C-reativa	8 (4,7)
LDH	3 (1,8)
VHS	4 (2,4)
Culturas para fungos	118 (69,8)
Exame hispatológico	150 (88,8)
Tipo da biopsia diagnóstica	112 (66,3)
Exame ultrassonográfico (abdômen superior)	66 (39,1)
Alterações observadas no exame ultrassonográfico	37 (21,9)
Exame ultrassonográfico de acompanhamento	11 (6,5)
Rx de tórax	24 (14,2)
Rx de tórax (acompanhamento)	7 (4,1)
Tomografia computadorizada, TC (abdômen superior)	108 (63,9)
TC (de acompanhamento)	18 (10,7)
Ressonância magnética (RM)	31 (18,3)
RM de acompanhamento	23 (13,6)
<u>Relacionadas ao diagnóstico</u>	
Laparoscopia	92 (54,4)
Diagnóstico de AHF por laparoscopia ou laparotomia	18 (10,7)
Diagnóstico de AHF na autopsia	30 (17,8)
Gênero ou Espécie do fungo	169 (100)
Via provável da infecção fúngica	32 (18,9)
Lobo hepático envolvido	49 (29,0)
Número de abscessos fúngicos hepáticos	121 (71,6)
Tamanho dos abscessos	85 (50,3)
<u>Tratamento</u>	
Tipo de tratamento	132 (78,1)
Tempo do tratamento clínico	30 (17,8)
Número de cirurgias durante a fase de acompanhamento	136 (80,5)
Uso de anfotericina B	132 (78,1)
Dose total (em g) de anfotericina B	61 (36,1)
Tempo total (em dias) do tratamento com anfotericina B	60 (35,5)
Uso de anfotericina lipossomal e dose	132 (78,1)
Tempo total (em dias) do tratamento com anfotericina lipossomal	10 (5,9)
Uso de 5-fluorocitosina e dose	102 (60,4)
Tempo total (em dias) do tratamento com 5-fluorocitosina	11 (6,5)
Uso de fluconazol	132 (78,1)
Dose total de fluconazol	8 (4,7)
Tempo total (em dias) de uso de fluconazol	13 (7,7)
Uso de itraconazol	131 (77,5)
Dose total de itraconazol	1 (0,6)
Tempo total (em dias) de uso de itraconazol	3 (1,8)
Tratamento clínico com outro medicamento antifúngico	160 (94,7)
Efeitos colaterais aos antifúngicos usados	46 (27,2)
<u>Conclusão do caso de AHF</u>	
Seqüelas	68 (40,2)
Tipo de saída (curado, melhorado, evolução crônica, óbito)	142 (84,0)

Tabela 1. Número de casos publicados e a distribuição dos mesmos conforme a pontuação recebida, segundo o grupo.

Número de casos descritos	Pontuação dos trabalhos por grupo n (%)*		Total
	Grupo D: ≤24	Grupo C: 25 — 49	
1 ^A	5 (12,8)	34 (87,2)	39
2	3 (18,8)	13 (81,2)	16
3	6 (37,5)	10 (62,5)	16
4	6 (66,7)	3 (33,3)	9
5	3 (20,0)	12 (80,0)	15
6	9 (50,0)	9 (50,0)	18
8 ^B	8 (33,3)	16 (66,7)	24
9	3 (33,3)	6 (66,7)	9
23 ^C	2 (8,7)	21 (91,3)	23
Total	45 (26,6)	124 (73,4)	169

(A) Relato de caso; (B) não houve trabalho com 7 casos; (C) não houve trabalho com 10 a 22 casos de AHF; (*) no grupo C foram incluídos os 2 casos do grupo B.

Tabela 2. Tipo de saída (alta-curado ou óbito) conforme algumas das variáveis pesquisadas nos casos de abscesso hepático fúngico (AHF) publicados na literatura.

Característica	Tipo de saída ou desfecho, n(%)		
	Alta (n=70)	Óbito (n=58)	Estatística (p)
Sexo			
Masculino	26 (37,1)	32 (55,2)	<0,04*
Feminino	44 (62,9)	26 (44,8)	
Idade (M ± DP)	31,5 ± 19,5	34,1 ± 19,9	>0,46**
Faixa etária (anos)			
1 — 17	18 (25,7)	15 (25,9)	
18 — 59	44 (62,9)	35 (60,3)	>0,17* (g.l.=2)
60 — 81	8 (11,4)	8 (13,8)	

(*) qui-quadrado; (**) teste t de Student.

Sobre o desfecho (tipo de saída) desses casos, de 16% (n=27) não houve relato; nos demais (n=142), a distribuição dos casos de AHF foi a seguinte: 1 (0,7%) com piora clínica; 2 (1,4%) evoluíram para a cronicidade; 11 (7,7%) melhoraram mas não ficaram curados do AHF; 58 (40,8%) faleceram; e 70 (49,3%) saíram curados. Ou seja, até o final da fase de acompanhamento médico ou de encerramento sobre

o relato do caso, a maioria saiu viva (59,1%), mas foi elevada a taxa de letalidade (40,8%) entre os 142 casos com descrição do tipo de saída.

Em muitas das análises subsequentes, foram só incluídos os casos falecidos (n=58) *versus* os saídos curados (n=70). Desse modo, acredita-se que as distorções serão menores, pela redução da heterogeneidade e por conta da exclusão de grupos

de desfecho com pequenos números. Na Tabela 3, consta à distribuição do tipo de desfecho (alta-curado ou óbito) segundo o sexo e mostra o excesso significativo ($p < 0,04$) de pessoas do sexo masculino entre os casos de óbito. Contudo, as médias das idades dos casos de óbito e de pessoas saídas curadas foram semelhantes ($p > 0,46$), bem como quando distribuídos em três faixas etárias ($p > 0,17$). Dentro de cada faixa etária, o excesso de pessoas do sexo masculino só foi observada, mesmo assim no limite de significância estatística ($p > 0,056$), nos da faixa etária de 1 a 17 anos (curados: 6 homens [33,3%]; 12 mulheres [66,7%]; óbito: 10 homens [66,7%] e 5 [33,3%] mulheres). Nas faixas etárias de 18 a 59 anos e 60 ou mais anos, a razão de masculinidade foi semelhante nos grupos saídos de alta e óbito, respectivamente 34,1% (15/44) e 51,4% (18/35) ($p > 0,11$); e 62,5% (5/8) e 50% (4/8) ($p > 0,50$, teste exato de Fisher).

Nos 169 casos de AHF, foram isolados fungos dos seguintes gêneros: *Alternaria* (n=1); *Blastomyces* (n=1); *Hiphochytriomyces* (n=1); *Sacchoromyces* (n=1); *Trichosporonius* (n=1); *Torulopsis* (n=2); *Coccidioides* (n=3); *Cryptococcus* (n=3); *Aspergillus* (n=10); *Candida* (n=143); *Candida* + *Aspergillus* (n=2); e *Candida* + *Sacchoromyces* (n=1). Portanto, mais de dois terços dos casos (84,6%) de AHF tiveram como único agente etiológico um fungo do gênero *Candida*. Do gênero *Candida* (n=143), foram descritas as seguintes espécies: não-tipificada (*Candida* sp.) no total de 82 casos (57,3%); *C. albicans* (n=51; 35,7%); *C. tropicalis* (n=6); *C. glabrata* (n=2); *C. stellatoidea* (n=1); *C. albicans* + *C. glabrata* (n=1); e nos três casos de infecção mista: *Candida* sp. + *Aspergillus* sp. (n=1); *C. albicans* sp. + *A. flavus* (n=1); e *C. parapsil* + *S. cerevisiae* (n=1). No grupo dos fungos não-*Candida*, as espécies descritas foram: *Alternaria* sp. (n=1); *Aspergillus* sp. (n=8); *A. fumigatus* (n=1); *A. terreus* (n=1); *Blastomyces dermatides* (n=1); *Hiphochytriomyces* sp. (n=1); *Sacchoromyces cerevisiae* (n=1); *Trichosporonius cutaneum* (n=1); *Torulopsis* sp. (n=1); *T. glabrata* (n=1); *Coccidioides immitis* (n=3); e *Cryptococcus neoformans* (n=3).

Na Tabela 3, foram assinaladas as proporções de casos pelo gênero *Candida* versus Outros fungos (inclusive os casos mistos) segundo o tipo de saída. Houve a tendência da distribuição desigual ($p < 0,04$), por conta da maior proporção de casos com outros fungos entre os casos não-curados. Mas apesar da razão de prevalência ser 2 vezes maior de casos com outros fungos entre os falecidos (20,7%) ao comparar aos curados (10%), essa diferença não foi estatisticamente significante ($\chi^2 = 2,87$; $p > 0,09$).

A análise da maioria dos dados clínicos foi prejudicada, pelo excesso de casos de AHF sem registro das informações (Quadro 1) nas publicações originais. Dos 138 (81,7%) casos com aferição da temperatura corporal à admissão só um (0,7%) não teve febre. Entre aqueles relatos com registro do exame físico do baço (n=48), na maioria (81,5%; 39/48) a víscera foi palpada; mas as proporções de casos com esplenomegalia foram estatisticamente semelhantes ($p > 0,94$) entre os casos de cura e óbito, respectivamente 84,2% (16/19) e 85% (17/20), bem como ($p > 0,40$) ao comparar os do grupo *Candida* vs. Outros fungos, respectivamente, 83,8% (31/37) e 72,7% (8/11).

De 16% (n=27) dos casos de AHF não havia registro ou qualquer informação, direta ou indireta, de diagnóstico prévio de neoplasia. Esses casos sem registro de neoplasia tinham razão de masculinidade semelhante ($p > 0,28$) a dos casos com alguma neoplasia, respectivamente 55,6% (15/27) e 44,4% (63/142), mas os primeiros tinham maior ($p < 0,002$) média de idade ($41,6 \pm 22,4$ anos) do que aqueles portadores de neoplasia ($29,6 \pm 17,5$ anos).

Nos demais casos (n=142), a neoplasia mais freqüente foi a leucemia mielóide aguda (n=57; 40,1%), seguida da leucemia linfoblástica aguda (n=48; 33,8%). Outras leucemias agudas estavam associadas em 22 (15,5%) casos de AHF e em um (0,7%) de leucemia mielóide crônica. No grupo dos linfomas, houve 7 (4,9%) casos (cada um de linhagem celular ou grau de diferenciação diferente). Os casos de neoplasia sólida foram também 7 (4,9%) no total, e cada um localizado em diferentes topografias e de diversas linhagens celulares.

Tabela 3. Tipo de saída conforme o gênero do fungo isolados nos casos de abscesso hepático fúngico (AHF) publicados na literatura.

Tipo de saída (n)	Gênero do fungo, n(%)	
	Candida	Outros
Cura (70)	63 (90,0)	7 (10,0)
Melhora clínica (11)	9 (81,8)	2 (18,2)
Piora clínica + cronicidade	(3) 1 (33,3)	2 (66,7)
Óbito (58)	46 (79,3)	12 (20,7)

$\chi^2=8,50$; $p<0,04$; $gl=3$.

As frequências de isolamento de fungo do gênero *Candida* vs. outros fungos, foram semelhantes ($p>0,23$) entre os casos de leucemia mielóide aguda (4/57; 7%) e de leucemia linfoblástica aguda (1/48; 2,1%), bem como ($p>0,11$) entre esses casos e aqueles com outros tipos de leucemias agudas (3/22; 13,6%). Porém, os outros fungos predominaram ($p<0,03$) nos casos com os demais tipos de neoplasias (4/15; 26,7%) e, mais especialmente, nos casos sem registro no relato sobre algum tipo de neoplasia maligna (14/27; 51,8%; $p<0,0000001$), ao serem comparados ao conjunto de casos com algum tipo de leucemia aguda (8/127; 6,3%).

Nos 142 casos com resultado sobre o tipo de desfecho do caso com AHF, a taxa de letalidade ficou assim distribuída: 36,1% (17/47) entre os casos de leucemia mielóide aguda; 48,7% (20/41) sendo de leucemia linfoblástica aguda; 45% (9/20) leucemia aguda de diferentes linhagens; 54,5% (6/11) outras neoplasias; e 26,1% (6/23) nos casos sem registro de neoplasia. Essas frequências foram estatisticamente semelhantes ($p>0,33$), inclusive ao comparar ($p>0,11$) a taxa de letalidade nos casos sem relato de neoplasia (21,1%) vs. os demais (43,7%).

Dos 131 casos com registro sobre o uso prévio de algum citotóxico ou quimioterápico, só um (0,8%) caso de AHF não foi submetido a tratamento com um ou mais desses medicamentos.

As análises dos exames bioquímicos (séricos) e hematológicos ficaram também prejudicadas porque os relatos do maior número de casos eram incompletos (sem valores de referência e/ou do método aplicado) ou nem não foram descritos. Devido ao maior número

de casos com informações, na Tabela 4 estão registrados somente os relatos sobre ALT (alanina-aminotransferase), AST (aspartato-aminotransferase), fosfatase alcalina e bilirrubinas totais, distribuídos entre os casos falecidos e curados, mas as frequências foram estatisticamente semelhantes (Tabela 4).

Entre os 32 casos com registro da via mais provável da infecção, a mais citada foi a hematogênica em 87,5% (28/32) dos casos. A localização do abscesso hepático fúngico, referidos em 49 casos (baseados em exames de imagem ou citação do autor), foi em ambos os lobos hepáticos em 79,6% (39/49) dos casos, ou só no lobo esquerdo em outros 12,2% (6/49) ou exclusivamente no direito em 8,2% (4/49) casos de AHF.

Nos 121 casos de AHF com registro do número de abscessos, a maioria (90,9%) foi referida como sendo “múltiplos” (110/121). Os outros 11 casos foram de: 1 abscesso em 7 (5,8%) casos; 2 abscessos em 1 (0,8%); e 3 abscessos em outros 3 (2,5%) casos. Comparando o tipo de desfecho (alta vs. óbito) com o número de abscessos (≤ 3 vs. “múltiplos”), as frequências foram semelhantes ($p>0,34$); os casos de abscessos “múltiplos” foram registrados em 84,6% (44/52) dos saídos-curados e em 81,4% (35/43) dos falecidos. Quanto ao tamanho dos abscessos hepáticos, a quase totalidade dos registros clínicos ou de resultados de exames de imagem tinha informações pouco precisas. Entre esses ($n=85$), a maioria ou 83,5% (71/85) foram registrados como “pequenos” ou com expressão similiar; outros 8,2% (7/85) como “grandes”; e os demais ($n=7$; 8,2%) evidenciando

Tabela 4. Resultados da ALT (alanina-aminotransferase), AST (aspartato-a-aminotransferase), fosfatase alcalina e bilirrubinas totais nos casos de abscesso hepático fúngico com informações registradas e conforme o tipo de desfecho.

Característica	Tipo de saída ou desfecho n(%)		
	Alta	Óbito	Estatística (p)
ALT			
Aumentada	5	7	>0,09
Normal ou diminuída	9	3	
Total	14	10	
AST			
Aumentada	8	8	>0,22
Normal ou diminuída	15	5	
Total	23	13	
Fosfatase alcalina			
Aumentada	20	18	>0,56
Normal ou diminuída	3	2	
Total	23	20	
Bilirrubinas totais			
Aumentada	7	13	>0,20
Normal ou diminuída	8	6	
Total	15	9	

Tabela 5. Distribuição dos casos de abscesso hepático fúngico tratados com anfotericina B, segundo o fungo isolado e o tipo de saída (vivo ou óbito).

Gênero do fungo isolado	Tipo de saída, n(%)	
	Alta	Óbito
Candida	68 (87,2)	40 (87)
Outro	10 (12,8)	6 (13)
Total	78 (100)	46 (100)

$\chi^2 < 0,001$ $p > 0,97$.

aspecto misto (“grandes e pequenos”; “tamanhos variáveis”, etc.).

Nos 127 casos com citação do tipo de tratamento e também qual foi o desfecho, o exclusivamente clínico foi o mais freqüente (54,3%; 69/127), sendo os demais tipos: cirúrgico seguido do clínico (21,3%; 27/127); clínico seguido do cirúrgico (20,4%; 26/127); clínico + cirúrgico simultâneos (3,2%; 4/127); e exclusivamente

cirúrgico (0,8%; 1/127). Considerando todos os saídos-vivos (n=80, independente da situação clínica) vs. os casos de óbito (n=43), a proporção de tratamento exclusivamente clínico teve distribuição semelhante ($p > 0,21$), respectivamente 51,2% (43/84) e 60,5% (26/43).

Entre os medicamentos antifúngicos citados, as freqüências do uso dos mesmos foram as seguintes:

95,4% (126/132) anfotericina B; 22% (29/132) anfotericina lipossomal; 20,4% (27/132) fluconazol; 12,5% (20/160) cetoconazol; e 3% (4/131) itraconazol. A 5-fluorocitosina foi mencionada em 102 casos, mas só 45 (44,1%) a usaram e em todos associado a anfotericina B. Por conta da distorção pelos pequenos números, só foram analisados os casos tratados exclusivamente com a anfotericina B (com ou sem 5-fluorocitosina associada), entre esses de 124 casos havia também informação sobre o desfecho. A Tabela 5 mostra as proporções de casos tratados com anfotericina B entre aqueles saídos-vivos e óbitos *versus* o fungo isolado (*Candida* vs. Outros), sendo semelhante à distribuição dos pacientes relatados ($p > 0,97$).

Em todos os casos ($n=61$) com dose referida de anfotericina B de nenhum foi citado o peso corporal do paciente. Nesses casos, a dose total aplicada (em miligramas), durante todo o tratamento, teve moda de 1.500mg, mediana de 3.500mg e ampla variação (0,003 a até 12.000mg).

Discussão

Na análise dos artigos, inclusive dos excluídos, e dos 169 casos de abscesso hepático fúngico (AHF) chama a atenção à imprecisão de muitas das suas informações descritas e, conseqüentemente, o grande número de lacunas sobre os mesmos. Faltou, muitas vezes, informações clínico-epidemiológicas ou sobre exames auxiliares mais disponíveis na prática clínica, mas sobram resultados ou especulações sobre exames de imagem mais sofisticados ou tecnologicamente de maior avanço. Nesse contexto, se pode especular que a investigação clínica cedeu lugar aos avanços científico-tecnológicos sem grandes vantagens para os pacientes e a ciência médica. Talvez essa seja a razão porque a qualidade da informação (medida pela pontuação recebida por cada caso) não melhorou nos artigos incluídos entre 1963 a 2001. Ao contrário, subtraindo os exames de imagem mais sofisticados^(4,20,21,25), é possível supor que a qualidade dos artigos tenha piorado ao longo das 4 décadas estudadas.

Mesmo considerando a maior dificuldade em recuperar artigos publicados nos anos 60 e 70 do século passado⁽⁶⁾, e conseqüentemente isso podendo causar viés de observação, houve o aumento de quase 12 vezes (92,3%/7,7%) do número de casos de AHF entre 1963-1981 e 1982-2001. Não só o número de periódicos científicos aumentou no período, e assim houve o aumento das chances de publicação de relato ou série de casos, mas também foram ampliadas, nas últimas décadas, as condições predisponentes de imunodepressão^(1,3,5,14,23). A pandemia pelo vírus da imunodeficiência humana é uma delas, apesar de só um caso (0,6%) referenciado como portador do vírus, no entanto, talvez isso decorra porque a maior parte (84%) dos pacientes de AHF estudados tinha alguma neoplasia, como também mostra a literatura^(2,5,11,12,15,24), fator suficiente para explicar a imunodepressão e, possivelmente, até a exclusão da investigação clínico-laboratorial sobre a infecção pelo HIV.

De modo geral, os 169 casos publicados têm descrições na literatura de sofríveis a regulares. Coerentemente, a quase totalidade (167/169) teve informações de menos de 50% das 92 variáveis levantadas. Com maior freqüência, os artigos sob a forma de série de casos e com maior quantidade de pacientes eram excluídos, devido não só aos critérios de exclusão mas também por conta da pouca caracterização e não individualização dos pacientes, não permitindo, portanto, o registro dos dados no questionário-padrão. Desse modo, quando selecionadas, as séries de casos tinham mais provavelmente pacientes melhor caracterizados. Não obstante, observou-se que os relatos de casos e as séries de casos com até 3 casos descreveram melhor seus pacientes, porém as séries com 5 ou mais pacientes também permitiram a inclusão de dados referenciados na descrição de outros pacientes ou na discussão do artigo, e, desse modo, em algumas séries incluídas, a pontuações foram maiores. Contudo, a melhor qualidade dos relatos de casos, comparados às séries de casos, também foi descrita anteriormente⁽⁸⁾; no entanto, como o espaço editorial é reduzido nos periódicos especializados, especialmente em caso de relato e série de casos, é possível que nas séries com

maior número de casos seja mais fácil incluir registro de informações sobre algum paciente ao compará-lo com outro caso da mesma série.

A surpreendente falta de informações nos casos publicados não permite a adequada descrição do perfil demográfico dos pacientes acometidos de AHF. Apesar da maioria dos casos proceder dos EUA, não se pode afirmar que há maior incidência da doença naquele país, pois isso provavelmente reflete o maior número de publicações científicas norte-americanas e também a maior disponibilidade de exames micológicos e/ou histopatológicos mais acurados.

Por outro lado, a ausência de casos procedentes de países latino-americanos, especialmente do Brasil, mais provavelmente decorre do menor avanço científico-tecnológico, inclusive por conta da carência de laboratórios de Micologia, também por conta do menor número de periódicos científicos e até do lamentável preconceito contra relato e série de casos, considerados por muitos como mais próprios para apresentação em congressos e outros tipos de encontros científicos.

Em particular, no Brasil muitas cidades de médio e grande porte não têm laboratórios de Micologia e, mais especialmente, condições de classificar a espécie fúngica envolvida no processo infeccioso. Na cidade do Salvador (Bahia), por exemplo, exceto o serviço de Patologia Clínica do Hospital Couto Maia nenhum outro laboratório de hospital público realiza, na rotina, cultura para fungos com possibilidade de identificar a espécie por meio de métodos mais modernos.

Ainda sobre esse aspecto, o clínico necessita considerar que os fungos não-candida são mais freqüentes nos casos de neoplasias não-hematológicas e, mais provavelmente, em portadores de AHF sem neoplasia. Essa situação observada, no presente estudo, é talvez mais outro complicador na investigação do caso e mais especialmente em centros médicos menos desenvolvidos. Não obstante, a literatura⁽¹⁹⁾ é omissa sobre essas observações.

A maior concentração de óbitos em pessoas do sexo masculino, da faixa etária de 1 a 17 anos, não tem uma explicação aparente, e pode ser decorrente de alguma associação não explorada ou até espúria.

Os resultados indicam ser o AHF mais freqüente na terceira década de vida, e naqueles não-portadores de neoplasia em idades mais avançadas. Contudo, a literatura é contraditória sobre os relatos dessas características demográficas^(2,15,23). No entanto, como a maioria (84%) dos casos estudados tem alguma neoplasia maligna, à semelhança do que mostra a literatura especializada^(5,24), é muito provável a interferência dessa prévia doença na distribuição dos casos quanto ao sexo e a idade. Além do que, sexo e idade além de variáveis biológicas sofrem o efeito ou estão fortemente associadas a outros fatores de impossível controle nesse tipo de estudo.

O abscesso hepático fúngico é descrito muito mais freqüentemente em casos com algum tipo celular de leucemia aguda⁽¹⁸⁾. Neste estudo, a associação de AHF com neoplasia foi descrita em 142 (84%) dos pacientes, sendo a maioria em casos de leucemia aguda. Outro importante fator associado foi o uso de medicamentos citotóxicos ou quimioterápicos, descrito em 130 (76,9%) dos relatos. Desse modo, essa associação provavelmente é reforçada pelo encontro de ambas características, no entanto nesse tipo de estudo deve ser também considerado que alguma prévia comorbidade expõe a pessoa a investigação clínico-laboratorial mais acurada, a qual seria incomum em pessoa previamente hígida. Em consequência, é possível especular que muitos casos de AHF sem antecedentes médicos passem despercebidos.

Candida sp., ou mais propriamente a espécie *C. albicans*, é o agente etiológico mais freqüentemente descrito^(3,10,16), e foi neste estudo isolada em 84,6% dos pacientes. A presença de febre foi o sinal mais freqüentemente relatado em 81,1% pacientes relatados. Contudo, a baixa qualidade dos relatos publicados, assinalada na quase totalidade (98,8%) dos casos descritos na literatura investigada, limita qualquer inferência ou interpretação mais consistente. Essa escassez de informações, para a mais correta caracterização das manifestações clínicas dos pacientes acometidos de AHF, também pode evidenciar a ausência de sintomatologia específica⁽²⁾ que alerte sobre a hipótese diagnóstica de abscesso hepático fúngico. Por sua vez, a imunossupressão e as doenças

associadas que geralmente acometem esses pacientes contribuem para a inespecificidade das repercussões clínicas.

Nesse contexto, a história natural do AHF é difícil de ser caracterizada e isso, juntamente com a freqüente co-morbidade (*e.g.*, neoplasia), explica a elevada taxa de letalidade observada. Assim, parece ser recomendável a investigação dessa doença fúngica em pacientes imunodeprimidos febris com quadro clínico inespecífico, o que pode abreviar o tempo para o diagnóstico e o início do tratamento específico. Mesmo assim, foi também surpreendente a falta de informações nas publicações a respeito dos exames laboratoriais, especialmente aqueles mais realizados na prática clínica em casos de doença hepática.

Aparentemente o tratamento exclusivamente clínico é a mais freqüente indicação em caso de AHF. Porém, não pode ser desconsiderado que a maioria dos casos estudados tinha alguma neoplasia e o precário estado geral dos pacientes pode ser fator limitante da abordagem cirúrgica e que mesmo assim foi descrita em 45,7% (58/127) dos casos em algum momento do acompanhamento médico.

Foi notória a falta de padronização sobre o uso da anfotericina B e até a citação de doses absurdas (*e.g.*, 12.000mg). Apesar do antibiótico mais indicado em casos de AHF^(13,17,19,23,25,27), a análise dos resultados não indicou nenhuma diferença nas proporções entre aqueles tratados com anfotericina B no grupo de pacientes saídos-vivos vs. óbito.

Em conclusão, mesmo considerando todas as limitações metodológicas e notadamente àquelas decorrentes da baixa qualidade dos relatos, a presença de abscessos em ambos os lobos hepáticos, múltiplos, em portador de leucemia aguda, e com outras características antes descritas, são fortes indícios da etiologia fúngica. Porém, o maior mérito desse tipo de investigação é rever a literatura sobre situações clínicas pouco freqüentes e ainda com muitas lacunas sobre a sua história natural, além de um método de estudo talvez mais próprio para trabalhos monográficos ou dissertações de curso de mestrado na área médica. Com essa abordagem metodológica, extremamente facilitada com a introdução da pesquisa bibliográfica em bancos

de dados eletrônicos, a investigação clínica pode ter mais subsídios a serem aplicados na prática médica e a pesquisa clínica obter mais evidências científicas.

Referências Bibliográficas

1. Annunziata GM, Blackstone M, Hart J, Piper J, Baker AL. Candida (*Torulopsis glabrata*) liver abscesses eight years after orthotopic liver transplantation. *J Clin Gastroenterol* 24:176-9, 1997.
2. Anttila VJ, Elonen E, Nordling S, Sivonen A, Ruutu T, Ruutu P. Hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukemia: incidence and prognostic implications. *Clin Infect Dis* 24: 375-80, 1997.
3. Bjerke JW, Meyers JD, Bowden RA. Hepatosplenic candidiasis: a contraindication to marrow transplantation. *Blood* 84: 2811-14, 1994.
4. Bondestam S, Jasson SE, Kivisaari L, Elonen E, Ruutu T, Anttinen I. Liver and spleen candidiasis: imaging and verification by fine-needle aspiration biopsy. *Br Med J* 282: 1514-5, 1981.
5. Catersen H, Widding E, Storm K, Ostergaard E, Herlin T. Hepatosplenic candidiasis in children with cancer: three cases in leukemic children and a literature review. *Pediatr Hematol Oncol* 7: 3-12, 1990.
6. Figueiredo GC. Artrite fúngica: análise secundária de dados. Dissertação de Mestrado. Salvador: Curso de Pós-graduação em Medicina e Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia/ Universidade Federal da Paraíba, 2001.
7. Figueiredo ECQ, Cotrim HP, Tavares-Neto J. Freqüência do vírus da hepatite C em profissionais da saúde: revisão sistemática da literatura. *GED* 22: 53-60, 2003.
8. Figueiredo GC, Figueiredo EV, Tavares-Neto J. Artrite fúngica: análise secundária de dados. *Rev Bras Ortop* 35: 259-69, 2002.
9. Figueiredo GC, Tavares-Neto J. Estruturação de um banco de dados para análise secundária de dados de informações em relatos ou série de casos. *Rev Bras Ortop* 36: 407-11, 2001.
10. Finkelstein R, Wichtig C, Hashmonai M. Candida albicans liver abscesses. *Infection* 13: 243-4, 1985.
11. Fleece DM, Faerber EM, Chadarevian JP. Pathological case of the month. Hepatosplenic candidiasis in a patient with leukemia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 152: 1033-4, 1998.
12. Grois N, Mostbeck G, Scherrer R, Chott A, Schwarzingler I, Muhm M, Bettelheim P, Forstinger C, Laczika K, Kyrle PA, Lechner K. Hepatic and splenic abscesses - a common complication of intensive chemotherapy of acute myeloid leukemia (AML). A prospective study. *Ann Hematol* 63: 33-8, 1991.

13. Hague RA, Eastham EJ, Lee RE, Cant AJ. Resolution of hepatic abscess after interferon gamma in chronic granulomatous disease. *Arch Dis Child* 69: 443-5, 1993.
14. Haron E, Feld R, Tuffnel P, Patterson B, Hasselback R, Matlow A. Hepatic candidiasis: an increasing problem in immunocompromised patients. *Am J Med* 83: 17-26, 1987.
15. Karthaus M, Ganser A. Hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukemia. *Br J Haematol* 109: 672, 2000.
16. Lewis JH, Patel HR, Zimmerman HJ. The spectrum of hepatic candidiasis. *Hepatology* 2: 479, 1982.
17. Lopez-Berestein G, Bodey GP, Frankel LS, Mehta K. Treatment of hepatosplenic candidiasis with liposomal amphotericin B. *J Clin Oncol* 5: 310-17, 1987.
18. Maxwell AJ, Mamtora H. Fungal liver abscesses in acute leukaemia - a report of two cases. *Clin Radiol* 39: 197-201, 1988.
19. Mazza D, Gugenheim J, Toouli J, Mouiel J. Survival of a liver graft recipient treated for an aspergillar liver abscess. *Clin Infect Dis* 23: 831-2, 1996.
20. Mendez RJ, Schiebler ML, Outwater EK, Kressel HY. Hepatic abscesses: MR imaging findings. *Radiology* 190: 431-6, 1994.
21. Pastakia B, Shawker TH, Thaler M, O'Leary T, Pizzo PA. Hepatosplenic candidiasis: wheels within wheels. *Radiology* 166: 417-21, 1988.
22. Pereira MG. *Epidemiologia: Teoria e Prática*. 1 ed. (3ª impressão), Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 596p., 2000.
23. Quintini G, Barbera V, Spadola V, Minardi V, Mariani G. Successful treatment of hepatosplenic candidiasis in an elderly patient with myeloid leukemia using liposomal daunorubicin and fluconazole. *Haematologica* 86: E18, 2001.
24. Sallah S, Semelka RC, Wehbie R, Sallah W, Nguyen NP, Vos P. Hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukemia. *Br J Hematol* 106: 697-701, 1999.
25. Shirkoda A, Lopez-Berestein G, Holbert JM, Luna MA. Hepatosplenic fungal infection: CT and pathologic evaluation after treatment with liposomal amphotericin B. *Radiology* 159: 349-353, 1986.
26. Siqueira NG, Santos-Jesus R, Tanajura D, Tavares-Neto J. Doença policística hepática: análise secundária de dados. *Rev Col Bras Cir* 30: 205-15, 2003.
27. Walsh TJ, Whitcomb PO, Revankar SG, Pizzo PA. Successful treatment of hepatosplenic candidiasis through repeated cycles of chemotherapy and neutropenia. *Cancer* 76: 2357- 2362, 1995.

Anexo 1. Referências bibliográficas* excluídas e incluídas de casos de abscesso hepático fúngico pesquisados na literatura consultada.

Excluídas

- I. Anttila VJ, Elonen E, Nordling S, Sivonen A, et al. Hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukemia: incidence and prognostic implications. *Clin Infect Dis* 24: 375-80, 1997.
- II. Anttila VJ, Farkkila M, Jansson SE, et al. Diagnostic laparoscopy in patients with acute leukemia and suspected hepatic candidiasis. *Eur J Clin Microbiol* 16: 637-43, 1997.
- III. Anttila VJ, Ruutu P, Bondestam S, et al. Hepatosplenic yeast infection in patients with acute leukemia: a diagnostic problem. *Clin Infect Dis* 18: 979-81, 1994.
- IV. Bjerke JW, Meyers JD, Bowden RA. Hepatosplenic candidiasis: a contraindication to marrow transplantation. *Blood* 84: 2811-4, 1994.
- V. Castaldo P, Stratta RJ, Wood RP, et al. Clinical spectrum of fungal infections after orthotopic liver transplantation. *Arch Surg* 126: 149-56, 1991.
- VI. Chen CY, Chen YC, Tang JL, et al. Hepatosplenic fungal infection in patients with acute leukemia in Taiwan: incidence, treatment, and prognosis. *Ann Hematol* 82: 93-7, 2003.
- VII. Chubachi A, Miura I, Ohshima A, et al. Notable clinical changes of hepatosplenic abscesses in febrile neutropenic patients receiving empiric antifungal treatment with azoles. *Eur J Haematol* 52: 248-50, 1994.
- VIII. Chubachi A, Miura I, Ohshima A, et al. Risk factors for hepatosplenic abscesses in patients with acute leukemia receiving empiric azole treatment. *Am J Med Sci* 308:309-12, 1994.
- IX. Civard G, Filice C, Caremani M, et al. Hepatic abscesses in immunocompromised patients: ultrasonically guided percutaneous drainage. *Gastrointest Radiol* 17: 175-8, 1992.
- X. Degregorio MW, Lee WMF, Linker CA, et al. Fungal infections in patients with acute leukemia. *Am J Med* 73: 543-548, 1982.
- XI. Durand F, Bernuau J, Dupont B, et al. Aspergillus intraabdominal abscess after liver transplantation successfully treated with itraconazol. *Transplantation* 54: 734-5, 1992.

- XII. Gavilan F, Torre-Cisneros J, Delgado M, et al. Thrombosis of the hepatic artery and portal vein secondary to invasive aspergillosis following liver transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 16: 127-9, 1998.
- XIII. Ghai S, Thulkar S, Purushothaman PN, et al. Multiple focal lesions in liver and spleen in acute leukaemia. *Postgrad Med J* 76: 661-5, 2000.
- XIV. Karthaus M, Ganser A. Hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukemia. *Br J Hematol* 109: 672, 2000.
- XV. Karthaus M, Huebner G, Elser C, et al. Early detection of chronic disseminated candida infection in leukemia patients with febrile neutropenia: value of computer-assisted serial ultrasound documentation. *An Hemat* 77: 41-5, 1998.
- XVI. Krick JA, Remington JS. Opportunistic invasive fungal infections in patients with leukemia and lymphoma. *Clin Haematol* 5: 249-310, 1976.
- XVII. Lubin M, Bartlett DL, Danfoth DN, et al. Hepatic abscess in patients with chronic granulomatous disease. *Ann Surg* 235: 383-91, 2002.
- XVIII. Marcucci RA, Whitely H, Armstrong D. Common bile obstruction secondary to infection with *Candida*. *J Clin Microbiol* 7: 450-2, 1978.
- XIX. Marcus SG, Walsh TJ, Pizzo PA, et al. Hepatic abscess in cancer patients. Characterization and management. *Arch Surg* 128: 1358-64, 1993.
- XX. Martinez FJ, Jimenez ME, Moreno I, et al. Tratamiento curativo con fluconazol en 5 casos de candidiasis invasiva. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 14: 541-4, 1996.
- XXI. Myerowitz RL, Pazin GJ, Allen CM. Disseminated candidiasis. Changes in incidence, underlying diseases and pathology. *Am J Clin Pathol* 68: 29-38, 1977.
- XXII. Park GR, Drummond GB, Lamb D, et al. Disseminated aspergillosis occurring in patients with respiratory, renal, and hepatic failure. *Lancet* 2: 179-83, 1982.
- XXIII. Rossetti F, Brawner DL, Bowden R, et al. Fungal liver infection in marrow transplant recipients: prevalence at autopsy, predisposing factors and clinical features. *Clin Infect Dis* 20: 801-11, 1995.
- XXIV. Sallah S, Semelka RC, Kelekis N, et al. Diagnosis and monitoring response to treatment of hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukemia using magnetic resonance imaging. *Acta Hematol* 100: 77-81, 1998.
- XXV. Semelka RC, Kelekis N, Sallah S, et al. Hepatosplenic fungal disease: diagnostic accuracy and spectrum of appearances on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 169: 1311-6, 1997.
- XXVI. Sheehy TW, Horreycutt BK, Spencer JT. *Geotrichum* septicemia. *JAMA* 235: 1035-7, 1976.
- XXVII. Shirkhoda A. CT findings in hepato-splenic and renal candidiasis. *J Comput Assist Tomogr* 11: 795-798, 1987.
- XXVIII. Spencer DA, Darbyshire P. Resolution of hepatic abscess after interferon gamma in chronic granulomatous disease. *Arch Dis Child* 70: 356, 1994.
- XXIX. Swerdloff JN, Filler SG, Edwards JE. Severe candidal infections in neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 17 (Suppl 2): 5457, 1993.
- XXX. Torres-Valdiviesco MJ, Lopez J, Melero C, et al. Hepatosplenic candidosis in an immunosuppressed patient responding to fluconazole. *Mycoses* 37: 443-6, 1994.
- XXXI. Triger DR, Goepel JR, Slater DN, et al. Systemic candididasis complicating acute hepatic failure in patients treated with cimetidine. *Lancet* 2: 837, 1981.
- XXXII. Uflacker R, Wholey MH, Amaral NM, et al. Parasitic and mycotic causes of biliary obstruction. *Gastrointest Radiol* 7: 173, 1982.
- XXXIII. van Burik JH, Leisenring W, Myerson D, et al. The effect of prophylactic fluconazole on the clinical spectrum of fungal diseases in bone marrow transplant recipients with special attention to hepatic candidiasis. An autopsy study of 355 patients. *Medicine (Baltimore)* 77: 246-254, 1998.
- XXXIV. Varkey B. Liver disease and aspergillosis. *JAMA* 249: 2020, 1983.
- XXXV. von Eiff M, Essink M, Ross N, et al. Hepatosplenic candidiasis, a late manifestation of candida septicemia in neutropenic patients with haematologic malignancies. *Blut* 60: 242-8, 1990.
- XXXVI. von Eiff M, Fahrenkamp A, Roos N, et al. Hepatosplenic candidosis- a late manifestation of *Candida* septicemia. *Mycoses* 33: 283-90, 1990.
- XXXVII. Wajszczuk CP, Dummer JS, Ho M, et al. Fungal infections in liver transplant recipients. *Transplantation* 40: 347-53, 1985.
- XXXVIII. Walsh TJ, Whitcomb P, Piscitelli S, et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex in children with hepatosplenic candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 41: 1944-8, 1997.
- XXXIX. Walsh TJ, Whitcomb PO, Revankar SG, et al. Successful treatment of hepatosplenic candidiasis through repeated cycles of chemotherapy and neutropenia. *Cancer* 76: 2357-62, 1995.

- XL. Wang JT, Yao M, Tang JL, et al. Prior invasive fungal infection is not a contraindication for subsequent allogeneic bone marrow transplantation in adult patients with hematologic malignances. *J Clin Oncol* 19: 4000-1, 2001.

Incluídas

- I. Abbas SZ, Cunningham R, Wilkinson SP. An unusual polymicrobial liver abscess. *J Infect* 40: 291-2, 2000.
- II. Alvarez AO, Vanegas F, Maze GL, et al. Polymicrobial cholangitis and liver abscess in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *South Med J* 93: 232-4, 2000.
- III. Annunziata GM, Blackstone M, Hart J, et al. Candida (*Torulopsis glabrata*) liver abscesses eight years after orthotopic liver transplantation. *J Clin Gastroenterol* 24: 176-9, 1997.
- IV. Aucott JN, Fayen J, Grossnicklas H, et al. Invasive *Saccharomyces cerevisiae*: report of three cases and review. *Rev Infect Dis* 12: 406-11, 1990.
- V. Berlow ME, Spirt BA, Weil L. CT follow-up of hepatic and splenic fungal microabscesses. *J Comput Assist Tomogr* 8: 42-5, 1984.
- VI. Blade J, Lopez AG, Rozman C, et al. Chronic systemic candidiasis in acute leukemia. *Ann Hematol* 64: 240-4, 1992.
- VII. Bondestam S, Jasson SE, Kivisaari L, et al. Liver and spleen candidiasis: imaging and verification by fine- needle aspiration biopsy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 282: 1514-5, 1981.
- VIII. Bulajic N, Velimirovic S, Vukojevic J, et al. Fungus-like hyphochytrids associated with human disease. *APMIS* 107: 833-6, 1999.
- IX. Callen PW, Filly RA, Marcus FS. Ultrasonography and computed tomography in the evaluation of hepatic microabscesses in the immunosuppressed patient. *Radiology* 136: 433-4, 1980.
- X. Cech P, Stalder H, Widmann JJ, et al. Leukocyte myeloperoxidase deficiency and diabetes mellitus associated with *Candida albicans* liver abscess. *Am J Med* 66: 149-53, 1979.
- XI. Cuesta Lopez MJ, Zapata Lopez A, Anglada Pntado JC, et al. Fluconazole treatment of hepatic abscesses caused by *Candida albicans*. *Enferm Infecc Micriobiol Clin* 15: 389-90, 1997.
- XII. Das BC, Haynes I, Weaver RM, et al. Primary hepatic cryptococcosis. *Br Med J* 287: 464, 1983.
- XIII. Djalilian AR, Smith JA, Walsh TJ, et al. Keratitis caused by *Candida glabrata* in a patient with chronic granulomatous disease. *Am J Ophthalmol* 132: 782-3, 2001.
- XIV. D'Silva H, Burke JF Jr, Cho SY. Disseminated aspergillosis in a presumably immunocompetent host. *JAMA* 248: 1495-7, 1982.
- XV. Finkelstein R, Wichtig C, Hashmonai M. *Candida albicans* liver abscesses. *Infection* 13: 243-4, 1985.
- XVI. Fitzgerald EJ, Coblenz C. Fungal microabscesses in immuno-suppressed patients- CT appearances. *Can Assoc Radiol J* 39: 10-2, 1988.
- XVII. Fleece DM, Faerber EM, Chadarevian JP. Pathological case of the month. Hepatosplenic candidiasis in a patient with leukemia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 152: 1033-4, 1998.
- XVIII. Francis IR, Glazer GM, Amendola MA, et al. Hepatic abscesses in the immunocompromised patient: role of CT in detection, diagnosis, management, and follow-up. *Gastrointest Radiol* 11: 257-62, 1986.
- XIX. Friedman E, Blahut RJ, Bender MD. Hepatic abscesses and fungemia from *Torulopsis glabrata*. Successful treatment with percutaneous drainage and amphotericin B. *J Clin Gastroenterol* 9: 711-5, 1987.
- XX. Gangadharan VP, Sasidharan K, Preetha S, et al. Chronic systemic (hepatosplenic) candidiasis in a patient with granulocytic sarcoma. *Am J Oncol* 23: 562-3, 2000.
- XXI. Gordon SC, Watts JC, Veneri RJ, et al. Focal hepatic candidiasis with perihepatic adhesions: laparoscopic and immunohistologic diagnosis. *Gastroenterology* 98: 214, 1990.
- XXII. Gorg C, Weide R, Schwerek WB, et al. Ultrasound evaluation of hepatic and splenic microabscesses in the immunocompromised patient: sonographic patterns, differential diagnosis, and follow-up. *J Clin Ultrasound* 22: 525-9, 1994.
- XXIII. Grois N, Mostbeck G, Scherrer R, et al. Hepatic and splenic abscesses - a common complication of intensive chemotherapy of acute myeloid leukemia (AML). A prospective study. *Ann Hematol* 63: 33-8, 1991.
- XXIV. Hague RA, Eastham EJ, Lee RE, et al. Resolution of hepatic abscess after interferon gamma in chronic granulomatous disease. *Arch Dis Child* 69: 443-5, 1993.
- XXV. Haron E, Feld R, Tuffnel P, et al. Hepatic candidiasis: an increasing problem in immunocompromised patients. *Am J Med* 83: 17-26, 1987.

- XXVI. Heath CH, Jaksic A, Mckerracher D, et al. Disseminated *Saccaromyces cerevisiae* infection following polymicrobial hepatobiliary sepsis. *Aust N Z J Med* 30: 521-2, 2000.
- XXVII. Howard PF, Smith JW. Diagnosis of disseminated coccidioidomycosis. *Arch Intern Med* 143: 1335, 1983.
- XXVIII. Hudson J, Scott GL, Warnock DW. Treatment of hepatic candidosis with liposomal amphotericin B in patient with acute leukaemia. *Lancet* 338: 1534-5, 1991.
- XXIX. Johnson TL, Barnett JL, Appelman HD, et al. *Candida* hepatitis. Histopathologic diagnosis. *Am J Surg Pathol* 12: 716-20, 1988.
- XXX. Jones JM. Granulomatous hepatitis due to *Candida albicans* in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 94: 475-7, 1981.
- XXXI. Kauffman C, Bradley S, Ross S, et al. Hepatosplenic candidiasis: successful treatment with fluconazole. *Am J Med* 91: 137-41, 1991.
- XXXII. Kimura M, Udagawa S, Shoji A, et al. Pulmonary aspergillosis due to *Aspergillus terreus* combined with staphylococcal pneumonia and hepatic candidiasis. *Mycopathologia* 111: 47-53, 1990.
- XXXIII. Korinek JK, Guarda LA, Bolivar R, et al. *Trichosporon* hepatitis. *Gastroenterology* 85: 732, 1983.
- XXXIV. Lewis JH, Patel HR, Zimmerman HJ. The spectrum of hepatic candidiasis. *Hepatology* 2: 479, 1982.
- XXXV. Linker CA, DeGregorio MW, Ries CA. Computerized tomography in the diagnosis of systemic candidiasis in patients with acute leukemia. *Med Pediatr Oncol* 12: 380-5, 1984.
- XXXVI. Lopez-Berestein G, Bodey GP, Frankel LS, et al. Treatment of hepatosplenic candidiasis with liposomal amphotericin B. *J Clin Oncol* 5: 310-7, 1987.
- XXXVII. Magnussen CR, Olson JP, Ona FV, et al. *Candida* fungus balls in the common bile duct. Unusual manifestation of disseminated candidiasis. *Arch Intern Med* 139: 821-2, 1979.
- XXXVIII. Maxwell AJ, Mamtara H. Fungal liver abscesses in acute leukaemia- a report of two cases. *Clin Radiol* 39: 197-201, 1988.
- XXXIX. Mazza D, Gugenheim J, Toouli J, et al. Survival of a liver graft recipient treated for na aspergillar liver abscess. *Clin Infect Dis* 23: 831-2, 1996.
- XL. Mendez RJ, Schiebler ML, Outwater EK, et al. Hepatic abscesses: MR imaging findings. *Radiology* 190: 431-6, 1994.
- XLI. Miller JH, Greenfield LD, Wald BR. Candidiasis of the liver and spleen in childhood. *Radiology* 142: 375-80, 1982.
- XLII. Mirsky HS, Cuttner J. Fungal infections in acute leukemia. *Cancer* 30: 342-8, 1972.
- XLIII. Moseley RH, Kris MG, Einzig A, et al. Respiratory alkalosis and abdominal pain heralding *Candida* hepatitis. *Arch Intern Med* 142: 1495-7, 1982.
- XLIV. Murray JG, Patel MD, Lee S, et al. Microabscesses of the liver and spleen in AIDS: detection with 5- MHz sonography. *Radiology* 197: 723-7, 1995.
- XLV. Niebel J, Farack U, Mursic V. Bacterial-mycotic liver abscess in a non-immunocompromised host. *Infection* 12: 256-7, 1984.
- XLVI. Pastakia B, Shawker TH, Thaler M, et al. Hepatosplenic candidiasis: wheels within wheels. *Radiology* 166: 417-21, 1988.
- XLVII. Pestalozzi BC, Krestin GP, Schanz U, et al. Hepatic lesions of chronic disseminated candidiasis may become invisible during neutropenia. *Blood* 90: 3858-64, 1997.
- XLVIII. Quintini G, Barbera V, Spadola V, et al. Successful treatment of hepatosplenic candidiasis in na elderly patient with myeloid leukemia using liposomal daunorubicin and fluconazole. *Haematologica* 86: E18, 2001.
- XLIX. Ryan ME, Kirchner JP, Sell T, et al. Cholangitis due to *blastomyces dermatitidis*. *Gastroenterology* 96: 1346, 1989.
- L. Sabesin SM, Fallon HJ, Bethesda VTA. Hepatic failure as a manifestation of cryptococcosis. *Arch Intern Med* 111: 661-9, 1963.
- LI. Sallah S, Semelka RC, Sallah W, et al. Anphotericin B lipid complex for the treatment of patients with acute leukemia and hepatosplenic candidiasis. *Leuk Res* 23: 995-9, 1999.
- LII. Sallah S, Semelka RC, Wehbie R, et al. Hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukemia. *Br J Hematol* 106: 697-701, 1999.
- LIII. Shirkhoda A, Lopez-Berestein G, Holbert JM, et al. Hepatosplenic fungal infection: CT and pathologic evaluation after treatment with liposomal amphotericin B. *Radiology* 159: 349-53, 1986.
- LIV. Soyer P, Lachehed D, Caudron C, et al. Hepatic candidiasis: MR findings at 2- Teslas. *J Belge Radiol* 76:179, 1993.
- LV. Tanaka J, Kasai M, Masauzi N, et al. Successful second allogeneic bone marrow transplantation in a relapsed acute myeloid leukemia patient with fungal liver abscess. *Ann Hematol* 65:193-5,1992.
- LVI. Tashjian LS, Abramson JS, Peacock Jr JE. Focal hepatic candidiasis: a distinct clinical variant of candidiasis in immunocompromised patients. *Rev Infect Dis* 6: 689-703, 1984.

- LVII. Thaler M, Pastakia B, Shawker TH, et al. Hepatic candidiasis in cancer patients: the evolving picture of the syndrome. *Ann Intern Med* 108: 88-100, 1988.
- LVIII. Trachana M, Roilides E, Gompakis N, et al. Case report. Hepatic abscesses due to *Aspergillus terreus* in an immunodeficient child. *Mycoses* 44: 415-8, 2001.
- LIX. Vairani G, Rebeschini R, Barbazza R. Hepatic and subcutaneous abscesses due to aspergillosis. Initial diagnosis of a case by intraoperative fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 34: 891-4, 1990.
- LX. Verdeguer A, Fernandez JM, Esquembre C, et al. Hepatosplenic candidiasis in children with acute leukemia. *Cancer* 65: 874-7, 1990.
- LXI. Walsh TJ, Hamilton SR. Disseminated aspergillosis complicating hepatic failure. *Arch Intern Med* 143: 1189-91, 1983.

(*) nas referências com 4 ou mais autores, o quarto e os autores seguintes foram substituídos pela expressão *et al.*