

Candidíase invasiva em unidade neonatal

Candidiasis invasive in neonatal unit

Juliana Ferreira da Silva Rios¹; Roberta Maia de Castro Romanelli²

¹Hospital Sofia Feldman, Belo Horizonte, MG, ²Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC –UFMG), Belo Horizonte, MG

Submissão: 08/12/15

Aceite: 01/01/16

juriosalvim@yahoo.com.br

RESUMO

A Candidíase Invasiva (CI) é definida como a infecção por *Candida* sp. no sangue, órgão ou outro organismo de líquido estéril, é uma importante causa de morbidade e mortalidade em recém-nascidos prematuros em UTI neonatais (UTIN). A infecção por *Candida* sp. no sangue também é chamado Candidemia, e muitas vezes é tratado como sinônimo de Candidíase Invasiva. Fatores de risco para CI incluem: imaturidade do sistema imunológico; o uso de dispositivos invasivos; transmissão cruzada através das mãos dos profissionais de saúde; exposição a drogas como antibióticos de largo espectro, esteróides pós-natais, inibidores H2; colonização prévia por *Candida* sp. e doenças gastrointestinais. Apesar do tratamento antifúngico, 20% das crianças que desenvolvem candidemia morrem, e o envolvimento de órgãos como rins e sistema nervoso central é muito frequente. Este artigo é uma revisão dos fatores de risco, diagnóstico, tratamento e prevenção de Candidíase Invasiva.

ABSTRACT

The Invasive Candidiasis (IC) is defined as infection by *Candida* sp. in blood (Candidemia), organ or other body of steril efluid, is an important cause of morbidity and mortality in preterm infants in Neonatal Intensive Care Units (NICU). Potential risk factors for IC include: immaturity of the immune system, use of invasive devices, cross-transmission through the hands of health professionals, exposure to drugs such as broad spectrum antimicrobials, post natal steroids, H2 inhibitors, previous colonization by *Candida* sp. and gastrointestinal complications. Despite the antifungal treatment, 20% of infant who develop candidemia die, and the involvement of organs such as kidneys and central nervous system is of ten. This article is a review of risk factors, diagnosis, treatment and prevention of Invasive Candidiasis.

INTRODUÇÃO

A Candidíase Invasiva (CI) é definida como infecção por *Candida* sp. no sangue, órgão ou em outro fluido estéril do corpo, é uma causa importante de morbidade e mortalidade em recém-nascidos (RN) prematuros internados em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN). A infecção por *Candida* sp. no sangue também

é chamada Candidemia, e muitas vezes é tratada como sinônimo da Candidíase Invasiva.^{1,2}

A incidência de infecção fúngica invasiva varia de 2 a 4% em recém-nascidos de muito baixo peso de nascimento (MBPN<1500g), chegando a 10 a 16% dos recém-nascidos de extremo-baixo peso de nascimento (EBPN<1000g).^{3,4}

Potenciais fatores de risco para que RNMBPN desenvolvam CI incluem: imaturidade do sistema imune, emprego de dispositivos invasivos (ventilação mecânica, nutrição parenteral, cateter venoso central), transmissão cruzada pelas mãos dos profissionais de saúde, exposição a medicamentos que favorecem o crescimento fúngico (como antimicrobianos de amplo espectro, corticoides pós-natais, inibidores de H₂), colonização prévia por *Candida* sp., e complicações gastrintestinais (ex. enterocolite necrozante).^{2, 5-7}

Apesar do tratamento antifúngico, 20% dos recém-nascidos que desenvolvem candidemia morrem, e o acometimento de focos profundos é frequente. O comprometimento do desenvolvimento neurológico acomete até cerca de 60% dos sobreviventes e, além de lesões no SNC, lesões cardíacas e no trato urinário também são comuns.⁸ Poucos sinais clínicos e laboratoriais são encontrados na candidíase, e muitas vezes a profilaxia faz-se necessária. Quando a infecção ocorre, a terapêutica adequada deve ser instituída rapidamente.⁹

Este artigo faz uma revisão sobre fatores de risco, diagnóstico, profilaxia e tratamento da Candidíase Invasiva.

MÉTODOS

Revisão narrativa de literatura, com busca nas bibliotecas virtuais pelas bases de dados BVS e Pubmed, utilizando os descritores sepse (sepsis); candidíase (candidiasis); recém-nascido (newborn, infant), com os artigos em inglês, português e espanhol, com texto completo, nos últimos 15 anos.

ETIOLOGIA

Recém-nascidos admitidos na UTIN são colonizados por *Candida* sp. rapidamente após o nascimento, com maior frequência de acometimento do trato gastro intestinal e respiratório, durante as primeiras duas semanas de vida.¹⁰ A colonização durante este período está associada ao tipo de parto e a via vaginal leva a maiores taxas de colonização.^{2,9} A colonização de recém-nascidos acima de duas semanas de idade ocorre frequentemente na pele e está associada ao contato com a pele da mãe ou nas mãos dos prestadores de cuidados de saúde. Os profissionais de saúde podem ser a fonte

primária de colonização por *Candida parapsilosis* no ambiente da UTIN.¹⁰ A presença da colonização tem sido considerada um forte e preditivo marcador para infecção fúngica invasiva e pode preceder a candidemia em até 40% dos casos.¹¹ Os mecanismos de colonização envolvem principalmente mecanismos de adesão do fungo ao hospedeiro. As etapas de adesão incluem formação de abscessos superficiais, invasão de tecidos profundos com formação de microabscessos em órgãos e disseminação sistêmica.¹¹ Mas a colonização isoladamente pode não ser suficiente para desencadear a doença fúngica invasiva, pois é necessária a interação entre colonização e outros fatores predisponentes, favorecidos pela virulência do agente e dependente de mecanismos de defesa do hospedeiro.

Candida spp. ocupa o terceiro lugar como agente causador de sepse neonatal tardia, definida como aquela que ocorre depois de 72 horas de vida do recém-nascido, atrás apenas do *Staphylococcus* coagulase negativa e do *Staphylococcus aureus*, segundo a literatura americana.¹²

Mas a CI tem prevalência muito distinta na população infantil e neonatal na literatura internacional e nacional, variando de 6% a 25% das infecções da corrente sanguínea confirmadas laboratorialmente, como exposto na tabela 1, com raros estudos na população brasileira.

Tabela 1- Prevalência dos microrganismos causadores de infecção da corrente sanguínea

Autores	Ano publicação	Tipo de estudo	Período estudado	População	Local	Resultados
Auriti et al. ¹³	2003	Retrospectivo	2001 a 2002	Todos RN admitidos no período	UTIN em Roma, Itália	<i>Staphylococcus</i> coagulase negativa (25%) <i>Candida</i> sp. (25%) <i>Klebsiella pneumoniae</i> (21,7%)
Pessoa-Silva et al. ¹⁴	2004	Vigilância prospectivo	Janeiro 1997 a dezembro 1998	Todos RN admitidos no período	7 UTIN em 3 cidades no Brasil	<i>Staphylococcus</i> coagulase negativa (21,7%) <i>Enterobacter</i> sp. (20,9%) <i>Staphylococcus aureus</i> (15,7%) <i>Klebsiella</i> sp. (9,6%) <i>Candida</i> sp. (6%)
Wynn et al. ¹⁵	2012	Coorte retrospectiva	1997 a 2008	RN compeso de nascimento menor 1500g, tempo	292 UTIN nos Estados Unidos	<i>Enterococcus</i> sp. (16%) <i>Klebsiella</i> sp. (12,3%) <i>Staphylococcus</i> coagulase negativa (11%)

					internação entre 120 e 365 dias			<i>Candida</i> sp. (10%)
Benjami n Jr, Stoll, B et al ¹⁶	2013	retrospecti vo	Setembro 1998 a dezembro 2009	RN com peso de nascimento menor 1500g admitidos no período	19 UTIN de Estados Unidos			<i>Staphylococcus</i> coagulase negativa (49%) <i>Staphylococcus aureus</i> (8,6%) <i>Candida</i> sp. (7,5%)

A incidência das espécies de *Candida* é variável na literatura, dependendo da região de cada estudo, com alternância entre *C. albicans* e as espécies não-albicans como principais agentes. Além disso, dados latino americanos e brasileiros ainda são escassos.

A tabela 2 mostra um resumo dos estudos e da incidência das espécies de *Candida* em isolados de cultura.

Tabela 2 – Incidência das espécies de *Candida* em isolados de cultura de recém-nascidos.

Autores	Ano publicação	Tipo de estudo	Período de estudo	População	Local	Resultados
Manzoni et al ⁴	2006	Caso- controle	Janeiro 1998 a dezembro 2005	RN com peso de nascimento menor 1500g	UTIN em Turim- Itália	51 CI <i>C.albicans</i> (82,3%) <i>C.</i> <i>parapsilosis</i> (13,7%) <i>C. glabrata</i> (7,8%)
Benjamin Jr et al ¹	2010	Coorte prospectivo	Março 2004 a julho 2007	RN com peso de nascimento menor 1000g	19 centros de terapia neonatal nos Estados Unidos	137 CI <i>C. albicans</i> (63,5%) <i>C.</i> <i>parapsilosis</i> (30%) <i>C. glabrata</i> (3,6%)
Benjamin Jr et al ⁸	2010	Coorte prospectivo	Setembro 1998 a dezembro 2001	RN com peso de nascimento menor 1000g	19 centros de terapia neonatal nos Estados Unidos	307 CI <i>C. albicans</i> (48%) <i>C.</i> <i>parapsilosis</i> (41,4%) <i>C. tropicalis</i> (1%)
Ballot et al ¹⁷	2013	Retrospectivo	Janeiro 2007 a dezembro 2011	Todos RN admitidos no período	UTIN África do Sul	63 CI <i>C.parapsilosis</i> (54,2%) <i>C.albicans</i>

									(27,1%) <i>C. tropicalis</i> (8,5%)
Barton et al ¹⁸	2014	Caso-controle	2001 a 2006	RN com peso nascimento menor 1250g	13 em UTIN 9	41 CI <i>C. albicans</i> (53%) <i>C. parapsilosis</i> (29%) <i>C. tropicalis</i> (8%)			
Santolaya et al ¹⁹	2014	Multicêntrico prospectivo	Novembro 2008 a outubro 2010	Pacientes com menos de 18 anos	23 Hospitais em países latino americanos	89 CI em RN <i>C. albicans</i> (43,8%) <i>C. parapsilosis</i> (27%) <i>C. tropicalis</i> (14,6%)			

FATORES DE RISCO

Vários fatores são atribuídos ao aumento do risco de desenvolvimento de Candidíase Invasiva; alguns inatos às características dos prematuros, alguns relacionados à hospitalização prolongada dos neonatos e procedimentos invasivos, outros as características de colonização e invasibilidade das espécies de *Candida*.^{1,4,10}

A imaturidade dos sistemas de defesa dos recém-nascidos, como a fragilidade da pele e das mucosas que são mais susceptíveis a lesões, favorecendo a invasão e disseminação de fungos. Os recém-nascidos prematuros apresentam níveis séricos inferiores de Imunoglobulina G materna, menor número e imaturidade funcional de linfócitos T, leucócitos polimorfonucleares com atividade fagocítica e bactericida diminuídas, reduzida atividade quimiotática dos monócitos e macrófagos em comparação aos recém-nascidos a termo.^{5,20} Estudos recentes identificaram as dificuldades dos recém-nascidos, especialmente os prematuros, realizarem a homeostase imunológica adequada, existindo um balanço inadequado entre o sistema imune inato, macrófagos, monócitos, células “natural killer”, e o sistema imune adaptativo, responsável pela resposta de anticorpos, identificação de antígenos “self” e “nonself”, memória imune.⁶

Baixo peso ao nascer, especialmente os menores de 1000g, e baixa idade gestacional, menores que 27 semanas, foram apontados como fator de risco nas análises de vários estudos.^{1,4,21}

O avanço da medicina fetal e neonatal proporcionou o nascimento de conceptos cada vez mais imaturos, que passam por grandes períodos de internação hospitalar e são

submetidos a procedimentos invasivos, uso de dispositivos como cateteres venosos, tubos traqueais e sondas vesicais, manipulação excessiva e outras condutas invasivas, o que predispõe ao acometimento fúngico.^{1,2,4}

O uso de cateter venoso central (CVC) é indispensável no manejo dos prematuros em Unidades de Terapia Intensiva, mas é, entretanto, um fator crítico na patogênese da candidíase, servindo como porta de entrada para *Candida* spp. Tanto a presença do CVC quanto seu tempo de permanência foram identificados como fatores de risco para o desenvolvimento da Candidíase.^{1,4,10,21-23} Outro dispositivo invasivo encontrado em muitos estudos como fator predisponente é o tubo endotraqueal (TET), que pode favorecer a contaminação direta da mucosa do aparelho respiratório.^{4,21,22,24}

Os inibidores H2 que modificam o pH do trato gastrointestinal; os corticoides pós-natal, que alteram número e função dos linfócitos T e causam hiperglicemia, podem facilitar a translocação intestinal da *Candida* spp.¹⁰ O uso de nutrição parenteral, especificamente infusão de soluções lipídicas podem favorecer a infecção fúngica, além dos fungos serem lipofílicos, e o atraso na transição para a dieta enteral propicia uma alteração na flora gastrintestinal, com colonização por microrganismos patogênicos e com maior risco de translocação uma vez que a flora protetora constituída por *Lactobacillus* e outros agentes não está presente.⁵

Ciclo prévio de antibióticos de amplo espectro, principalmente cefalosporinas de terceira geração, pode inibir o crescimento da flora habitual do trato gastrintestinal e predispor a translocação dos fungos.^{4,5,20}

Outro fator de risco apresentado em alguns estudos refere-se à presença de afecção abdominal prévia, tanto doenças congênitas, como gastrosquise ou onfalocele, quanto patologias adquiridas, em especial a enterocolite necrotizante,^{7,10,15}

A adesão do fungo ao hospedeiro é realmente o fator-chave para a colonização e invasão fúngicas. Diversos fatores regulam esse processo de adesão, incluindo a glicose (que aumenta a expressão de receptores fúngicos CR3), esteróides (que aumentam a expressão de genótipos fúngicos) e genética (existem diferentes níveis de expressão do gene adesina INT-1).¹⁷ Recentemente, foram identificados diversos fatores de virulência intrínsecos às espécies de *Candida*, como a calcineurina, proteinases extracelulares, proteínas fixadoras de superfície e mutações em genes que regulam a passagem da forma de levedura para a forma filamentosa, que é a forma invasora.²⁴

DIAGNÓSTICO

A suspeição da candidíase invasiva, deve ser considerada principalmente em neonatos que possuem fatores de risco. As manifestações clínicas são inespecíficas e

podem incluir intolerância alimentar, distensão abdominal, letargia, hipotermia, desconforto respiratório, apnéia e instabilidade hemodinâmica.^{7,10,25}

As culturas ainda são padrão ouro para o diagnóstico da candidíase invasiva.^{7,10,12,25,26} Entretanto, estudos com necropsia sugerem que hemocultura tem em torno de 50% de sensibilidade para a sepse fúngica.¹⁰ A identificação da espécie de *Candida* causadora da infecção é essencial para avaliação do perfil epidemiológico e terapia empírica direcionada. O teste de sensibilidade aos antifúngicos também é indicado.^{7,26}

Outros métodos de detecção estão disponíveis na Europa, nos Estados Unidos e centros de referência, como estudos com pesquisa imunológica de detecção de antígenos de parede de algumas espécies de *Candida*; detecção de anticorpo anti-micélio; detecção de antígeno de glucano.^{10,25}

A reação de cadeia de polimerase (PCR) tem sido visto como um método promissor para detecção de fungos em sangue e outros tecidos, com estudos que apresentam sensibilidade e especificidade acima de 98%.^{10,25}

Outros exames devem ser feitos na busca da doença fúngica invasiva sempre que houver suspeita de candidemia ou nos casos com hemocultura positiva para fungo, buscando o que denominamos focos fúngicos profundos. A investigação deve abranger sistema urinário, sistema nervoso central (SNC), coração, fígado, baço e retina.^{7,25} A definição do acometimento fúngico em outros órgãos é essencial para a determinação do tempo de tratamento da doença.

Cultura de urina, colhida por punção supra-púbica ou sondagem vesical, e a ultrassonografia de rins e vias urinárias devem ser realizados para a busca de foco profundo renal. Acometimento renal pode ocorrer em 5% das candidíases invasivas.^{7,10,12}

Avaliação bioquímica (glicose, proteínas e celularidade) e cultura de líquido também são exames obrigatórios. A ultrassonografia transfontanela pode revelar dilatação ventricular, calcificações e presença de massafúngica.^{7,25} O acometimento do SNC está relatado em vários estudos com uma incidência que varia de 15% a 50% dos prematuros com Candidemia.^{7,8,15} Estudos mostram que 60% dos sobreviventes que tiveram meningite fúngica tem algum tipo de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM).⁸

O acometimento ocular pode ocorrer em até 3,2% das candidemias.⁷ Exame de fundo de olho sempre deve ser feito na procura de lesão fúngica retiniana (endoftalmite fúngica).

O ecocardiograma transtorácico deverá ser realizado na procura de vegetações fúngicas em valvas cardíacas, e ultrassonografia abdominal à procura de bolas fúngicas em baço e fígado.⁷

TRATAMENTO

Devido à alta morbi-mortalidade relacionada à Candidíase invasiva, há autores que defendem o início da terapia empírica em casos de neonatos com fatores predisponentes associados a sintomas clínicos, mesmo com Culturas negativas^{7,24}. Embora os benefícios da terapia empírica em prematuros não foram avaliadas em no contexto de um estudo randomizado, existem vários pequenos estudos que sugerem benefício.²⁶

A retirada do cateter venoso central (CVC) é conduta essencial associada ao tratamento medicamentoso para sucesso terapêutico.^{7,10,19,24-26} O estudos de vigilância de infecções fúngicas na América Latina e no Kuwait observaram que a persistência do CVC foi fator de risco para candidemia persistente.^{19,27}

O esquema de tratamento deve levar em conta a localização da infecção, o caso de doença disseminada, de acometimento do sistema nervoso central e o acompanhamento com culturas negativas.^{7,24}

O tempo de tratamento depende dos sítios acometidos. Candidemia tem tempo de tratamento associado à negatificação da hemocultura. Normalmente segue-se o tratamento entre duas e três semanas após hemocultura negativa.^{7,10,24-26} A recomendação é que haja duas hemoculturas negativas de seguimento, pois há estudos descrevendo que 20% dos casos há uma hemocultura positiva após uma hemocultura negativa.⁷

Em torno de 50% das Candidemias tem acometimento do sistema nervoso central, portanto, é obrigatória a avaliação do líquido em todos os casos de infecção neonatal, inclusive por infecção fúngica.^{8,15} O tratamento é indicado por no mínimo 21 dias, ou até normalização do exame líquórico.^{7,10,25}

Se houver acometimento renal o tempo de tratamento deve ser em torno de quatro semanas.^{7,25} Em casos de endocardite ou endoftalmiteo tratamento deve ser mantido entre 4 a 6 semanas ou até que a lesão fúngica não seja mais evidente.^{7,10}

Os antifúngicos usados e recomendados nos guias de tratamento internacionais para o uso em neonatologia são: Anfotericina B, Fluconazol, Equinocandinas (Caspofungina e Micafungina).^{24,27-29}

ANFOTERICINA

O uso de Anfotericina B desoxicolato ou Anfotericina B de complexo lipídico foi descrito com primeira escolha para o tratamento em neonatos.^{7,10,24,25,28,29} Os efeitos colaterais observados em adultos são menores e menos frequentes em recém-nascidos.^{7,24,28} Distúrbios eletrolíticos são comuns, com o aumento temporário das escórias renais, que se normalizam logo após suspensão do uso.^{7,28}

A sensibilidade permanece boa para quase todas as espécies de *Candida*, excepcionalmente *C. lusitaniae* e, ocasionalmente, *C. glabrata* e *C. krusei* podem apresentar resistência a Anfotericina.^{7,24,28}

Em casos com infecção fúngica renal, a apresentação lipídica da Anfotericina B deve ser evitada, sua concentração renal não é adequada, sendo a Anfotericina B desoxicolato mais indicada.^{7,24,25,28,29} A concentração líquorica de ambas as apresentações é adequada, com concentrações que variam de 40 a 90% da concentração plasmática.⁷

Dose precomisada da Anfotericina b desoxicolato é de 1mg/kg/dia. Dose de Anfotericina B complexo lipídico 5 a 7mg/kg/dia.^{7,10,24,28,29}

FLUCONAZOL

Apesar o uso para profilaxia em um grande número de serviços, a sensibilidade de *Cândida albicans* e *C. parapsilosis* nãoapresentou grandes alterações durante os últimos anos. Frequentemente *C. glabrata* e *C. krusei* são habitualmenteresistentes.^{7,28}

Não é recomendado uso como primeira escolha em locais que usam essa droga como profilaxia para sepse fúngica em prematuros de extremo baixo peso.²⁹

O uso de Fluconazol é indicado nos casos de Candidúria isolada. Dose habitual é 25mg/kg/dia para dose de ataque, com manutenção de 12mg/kg/dia.^{7,10,19,20,25,26,28}

EQUINOCANDINAS

Micafungina e caspofungina são as equinocandinas mais estudadas nessa população e, portanto, utilizadas para o tratamento de candidíase neonatal, porém devem ter uso limitado para casos em que a resistência ou toxicidade possam impedir o uso de Fluconazol ou Anfotericina B.²⁵

Envolvimento do SNC deve ser excluída antes da sua utilização devido à penetração e eficácia desconhecida em tratamento da infecção do SNC. Pequenos estudos demonstraram eficácia das no tratamento de recém-nascidos com candidíase invasiva⁷.

Embora os dados sejam limitados, investigações preliminares demonstraram que a micafungina é bem tolerada em neonatos e é a equinocandina mais recomendada para essa população. Investigações demonstraram que a dose de 15 mg/kg é bem toleradas

em recém-nascidos e resultou em níveis de plasma equivalentes a uma dose de 5 mg/kgem adultos. Os dados sobre a utilização de caspofungina em recém-nascidos são igualmente limitados. Investigações preliminares mostraram que a caspofungina uma vez por dia (25mg/m²) foi bem tolerado em recém-nascidos e lactentes(<3 meses), e que esta dose fornecida a exposição do plasma semelhanteà obtida em adultos que receberam 50 mg / dia.^{24,29}

PROFILAXIA

Profilaxia antifúngica tem reduzido à mortalidade nessa população tão vulnerável como os prematuros. Fluconazol emerge como droga de escolha por ser efetiva na profilaxia de mais de 90% das espécies de *Candida*, e por ter estabilidade, segurança e tolerabilidade bem conhecidos.³⁰

Desde 2001, estudos retrospectivos, ensaios clínicos controlados, meta-análises tem demonstrado a segurança e a eficácia da profilaxia com Fluconazol.³⁰ Porém, ainda existe controvérsia sobre a profilaxia antifúngica.

Os benefícios da profilaxiatambém devem ser equilibradoscontraorisco de selecção deorganismos resistentes. Revisões sistemáticas não encontraram risco significativo de espécies de *Candida* resistentes.^{24,31} Ensaios clínicos randomizados com placebo tiveram resultados divergentes, um encontrou diferença significativa na taxa de colonização e invasão fúngica com a profilaxia com fluconazol, e outro ensaio clínico não evidenciou essa diferença. Em ambos não houve diferença na mortalidade entre grupo que recebeu profilaxia e grupo placebo.^{32,33}

Diante dessas controvérsias, as recomendações européias, latino-americanas e dos Estados Unidos e Canadá tem se baseado nos fatores de risco e na taxa de incidência de candidíase invasiva.^{24,25,27,30,34}

As recomendações vigentes referencem ao uso de profilaxia para menores que 1000g de peso de nascimento e/ou prematuridade extrema (menores que 28 semanas de idade gestacional) em UTIN que têm altataxa de incidência de CI (taxas maiores que 5%). Em unidades com taxas menores que 5%, a necessidade de profilaxia em neonatos deve ser avaliada de acordo com fatores predisponentes para doença invasiva.^{24,25,29,30,34}

A dose de fluconazol preconizada varia de 3 a 6mg/kg, endovenoso ou oral, de 2 a 3 vezes na semana, por seis semanas ou até a retirada do CVC.^{7,24,25,30}

Além da profilaxia medicamentosa recomenda-se a implementação de medidas para controle dos fatores de risco como controle da higienização das mãos dos profissionais de saúde, cuidados com CVC e sua retirada precoce, uso racional dos

antibióticos de amplo espectro, início precoce da dieta enteral e redução do uso de bloqueadores H2.^{29,30}

CONCLUSÃO

Destacamos a importância da CI em recém-nascidos, em especial os prematuros. Devido a sua clínica inespecífica, a candidemia deve ser sempre considerada como um diagnóstico diferencial nos neonatos de risco. O uso de antifúngicos a tempo hábil por tempo adequado até a negativação das culturas ou desaparecimentos de imagens fúngicas é essencial para o tratamento da candidíase invasiva. As estratégias para minimizar os fatores de risco para fungemia, principalmente uso racional de antimicrobianos e uso do cateter venoso; e a profilaxia com fluconazol conforme as indicações dos protocolos, são primordiais para a redução dessa doença invasiva.

REFERÊNCIAS

- 1- Benjamin Junior, D.K. et al. Neonatal candidiasis: Epidemiology, risk factors and clinical judgment. *Pediatrics*.2010, 126: 865-873.
- 2- Pinhat, E.C.; Borba, M.G.S.; et al. Fungal colonization in newborn babies of very-low birth weight: a cohort study. *Jornal de Pediatria*. 2012,88: 211-216.
- 3-McCrossan, B.A.; Mchenry, E.; O'Neil, F. et al. Selective fluconazole prophylaxis in high-risk babies to reduce invasive fungal infection. *Archives of Disease in Childhood, Fetal and Neonatal Edition*.2007, 92:454-458.
- 4-Manzoni, P.et al. Risk factors for progression to invasive fungal infection in preterm neonates with fungal colonization. *Pediatrics*.2006, 118: 2359-2364
- 5- Brady, M.T. Health care-associated infections in the neonatal intensive care unit. *American Journal of Infection Control*.2005, 33(5)268-275.
- 6- Ghazal, P.; Dickinson, C P.; Smith, C.L .Early life response to infection. *Current Opinion Infectious Diseases*.2013, 26:213-218.
- 7- Izquierdo G y Santolaya M E Invasive candidiasis in newborns: diagnosis, treatment and prophylaxis *Rev Chilena Infectol*. 2014;31(1):73-83.
- 8-Benjamin Junior DK , Stoll BJ, Fanaroff AA, et al. National Institute of Child Health and HumanDevelopment Neonatal Research Network. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality, and neurodevelopmental outcomes at 18–22months. *Pediatrics*. 2006;117(1):84–92
- 9- Benjamin Junior D K, Greenberg R. Neonatal candidiasis: Diagnosis, prevention, and treatment. *Journal of Infection* (2014) 69: S19-S22.
- 10 - Kelly et all, The Epidemiology and Diagnosis of Invasive Candidiasis Among Premature Infants. *Clin Perinatol* 2015, 42:105-17.
- 11-Manzoni P, Mostert M, Jacqz-Algrain E, Stronati M, Farina D. Candida colonization in the nursery. *J Pediatr*. 2012; 88(3):187-90
- 12-Shane, A.L., Stoll, B.J. Recent Developments and Current issues in the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Bacterial and Fungal Neonatal Sepsis. *American Journal of Perinatology*.2013: 2:131-41.

- 13- Auriti C, Maccallini A, Di Liso G, Di Ciommo V, Ronchetti MP, Orzalesi M. Risk factors for nosocomial infections in neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 2003;52:25-30.
- 14-Pessoa-Silva, C.L.; Richtmann, R.; et all. Health care-associated infections among neonates in Brazil. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2004, 25: 772-7
- 15-Wynn, J L et al. Very Late Onset Infections in the Neonatal Intensive Care Unit. *Early Hum Dev*. 2012,88(4):217-25.
- 16- Benjamin Junior, D K, Stoll, B. Early sepsis does not increase the risk of late sepsis in very low birth weight neonate. *J Pediatr*. 2013,162(5):942-48.
- 17-- Ballot D E et al. Background changing patterns of neonatal fungal sepsis in a developing country. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2013; 59(6):460-4
- 18-Barton et al. Invasive candidiasis in low birth weight preterm infants: risk factors, clinical course and outcome in a prospective multicenter study of cases and their matched controls *BMC Infectious Diseases* 2014, 14:327 (<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/327>)
- 19- Santolaya M E, Alvarado T, Queiroz-Telles F, Colombo A L, Zurita J, Tiraboschi I N, et al. Active surveillance of candidemia in children from Latin America: a key requirement for improving disease outcome. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: e40-e44.
- 20-Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low birth weight infants. *Clinical Microbiology Reviews* 2004, 17: 638-80.
- 21- Saiman L, et al. Risk factors for Candidemia in neonatal Intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2000, 19 (4): 319-324.
- 22-Feja KN, et al. Risk factors for candidemia in critically ill infants – *J Pediatr* 2005, 147(2): 156-61.
- 23- Auriti, C. et al. Risk factors for nosocomial infections in a neonatal intensive-care unit. *Journal of Hospital Infection*. 2003,53:25-30.
- 24- Santolaya M E, et al. Recommendations for the management of candidemia in neonates in Latin América. *Rev Iberoam Micol*. 2013,30(3):158-70
<http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2013.06.002>
- 25- Figueras C, Heredia CD, García JJ, Navarrod M, Ruiz-Contreras J, Rossich R, Rumbao J, Frick M A, Roselló E M. Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre diagnóstico y tratamiento de la candidiasis invasiva. *An Pediatr (Barc)* 2011; 74 (5): 337.e1-e17. doi:10.1016/j.anpedi.2010.12.012
- 26- Hsieh E et al. Neonatal fungal Infection: When to treat?. *Early Hum Dev*. 2012 ; 88(2): S6–S10
- 27-Hammoud M S, Al-Taiar A, Fouad M, Raina A, Ziauddin K. Persistent candidemia in neonatal care units: risk factors and clinical significance. *International Journal of Infectious Diseases*. 2013; 17:e624-e628.
- 28- Tripathi N, Watt k, Benjamin Junior D K. Treatment and prophylaxis of Invasive Candidiasis – *Semin Perinatol*, 36:416-
23<http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2012.06.003>
- 29-Hope WW et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (. 7): 38–52.
- 30-Pansieri C, et al. Fluconazole prophylaxis in neonates. *Arch Dis Child*- 2014, 0 (0): 1-2

31-Kaufman D A, et al. Fluconazole prophylaxis in preterm infants : a multicenter case-controlled analysis of efficacy and safety. *Early Human development* 2014. 90 (S1):S87-S90.

32-Manzonni P, et al. A Multicenter, Randomized Trial of Prophylactic Fluconazole in Preterm Neonates. *N Engl J Med* 2007,356: 2483-95.

33-Benjamin Junior D K, et al. Effect of fluconazole prophylaxis on candidiasis and mortality in premature infants: A randomized clinical trial *JAMA*. 2014 ,311(17): 1742–49. doi:10.1001/jama.2014.2624.

34- Lollis, T R, Bradshaw W T - Fungal prophylaxis in neonates. *Advances in Neonatal Care* 2014, 14 (1):17-23.

AHEAD OF PRINT