Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria

ARTIGO ORIGINAL

Uso profilático de fluconazol em pré-termos extremos colonizados por *Candida* spp

Fluconazole for prevention of systemic infection in extremely low birth weight infants with Candidal colonization

Camila Arfelli Cabrera[1], Jaqueline Dario Capobiango[2], Tatiana Benevenuto de Oliveira Schimit[3], Lígia Lopes Ferrari[4], Maria Rafaela Conde Gonzalez[5], Regina Quesada[6], Marsilene Pelisson[7]

Palavras-chave: candida, fluconazol, recém-nascido de peso extremamente baixo ao nascer.

Resumo

Objetivos: Avaliar a associação entre colonização por *Candida* spp. e candidíase sistêmica em recém-nascido com extremo baixo peso (RNEBP). Analisar a associação de fluconazol profilático na prevenção de infecção invasiva por *Candida* ssp. nos RNEBP colonizados. **Métodos:** Estudo de coorte prospectivo com os RNEBP (peso de nascimento inferior a 1.000 g), na UTI Neonatal de um Hospital Universitário no Brasil, entre abril de 2012 e abril de 2014. Foram coletados *swabs* (orofaríngeo e retal) e secreção traqueal (em entubados) para cultura de espécies de Candida no 3º, 10º, 17º, 24º e 30º dias de vida. RNEBP com cultura positiva para *Candida* spp. receberam profilaxia com fluconazol. Foi considerada infecção invasiva naqueles que apresentaram sepse com hemocultura positiva, pneumonia com secreção traqueal positiva e raios x de tórax alterado e infecção do trato urinário com urocultura positiva. **Resultados:** Avaliadas 56 crianças, peso mediano de 816 gramas (435 - 980), idade gestacional mediana de 27 semanas (23,1 - 34,1); 23 crianças (41,1%) estavam colonizadas por *Candida* spp. Entre 10 crianças com infecção invasiva, sete (70%) estavam colonizadas por *Candida* spp. Em cinco (21,7%) foi realizada profilaxia com fluconazol e, destas, uma (20%) desenvolveu candidemia (p = 0,6411). A letalidade foi de 33,9% e houve um óbito entre os RNEBP com candidíase invasiva (p = 0,0761). **Conclusão:** A maioria das crianças com infecção invasiva era previamente colonizada. O fluconazol profilático previne a candidíase sistêmica em RNEBP colonizados.

Keywords: candida, fluconazole, infant, extremely low birth weight.

Abstract

Objetive: To evaluate the association of candidal colonization and systemic candidiasis in extremely preterm infant (EPTI). Analyse if fluconazole can prevent systemic candidiasis in previously colonized EPTI. **Methods:** Prospective cohort study of EPTI (birth weight less than 1000 grams), in a Brazilian neonatal intensive care unit (NIUC), at University Hospital, between April, 2012 to April, 2014. Oropharyngeal and rectal swab, and tracheal secretions (in intubed) were collecte for fungal culture on 3rd, 10th, 17th, 24th and 30th days of life. EPTI with positive culture for Candida spp. received fluconazole. Was considered systemic candidiasis those who presented: sepsis with positive blood culture, pneumonia with positive tracheal secretion and changed chest X-ray, and urinary tract infection with positive urine culture. **Results:** Fity-six infants were evaluated, median weight of 826 grams (435-980), median gestacional age of 27 weeks (23.1-34.1), 23 (43,1%) infants were colonized with Candida ssp. Among 10 infants with candidiasis, 7 (70%) were colonized with Candida. Five (21,7%) infants received fluconazole an from these, one (20%) developed systemic candidiasis (p = 0,6411). The lethality rate was 33,9% and there was one death between EPTI with systemic candidiasis (p = 0,0761). **Conclusion:** Most infants with systemic candidiasis were previously colonized with Candida. Fluconazole have prevented systemic candidiasis in colonized EPTI.

[1] Médica Pediatra - residente de infectologia pediátrica, Londrina, PR, Brasil.
[2] Médica infectologista pediátrica - Coordenadora da residência de Infectologia Pediátrica da UEL, Londrina, PR, Brasil.
[3] Médica Pediatra - Médica residente em Neonatologia do Hospital Universitário/UEL, Londrina, PR, Brasil.
[4] Pediatra neonatologista - Pediatra - Chefe da UTI Neonatal do Hospital Universitário/UEL, Londrina, PR, Brasil.
[5] Pediatra neonatologista - Chefe do Departamento de Pediatria da UEL e plantonista da UTI Neonatal do Hospital Universitário/UEL, Londrina, PR, Brasil.
[6] Bioquímica - Chefe do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário/UEL, Londrina, PR, Brasil.
[7] Bioquímica - Chefe do Setor de Microbiologia do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário/UEL, Londrina, PR, Brasil.

Endereço para correspondência:
Camila Arfelli Cabrera.
Universidade Estadual de Londrina. Avenida São Paulo, nº 550, Centro, Londrina, PR, Brasil. CEP: 86010-060.

Residência Pediátrica 2016;6(2):80-86.

INTRODUÇÃO

As infecções fúngicas são observadas com frequência em unidades de cuidados intensivos neonatais. Atualmente, com a sobrevida de recém-nascidos pré-termo (RNPT) com peso e idade gestacional cada vez menores, a incidência de infecção fúngica neonatal vem aumentando, a *Candida albicans* é responsável por cerca de 75% das infecções fúngicas. Como consequência, a candidemia é hoje a terceira causa mais comum de sepse tardia no neonato com muito baixo peso ao nascer (RNMBP - peso inferior a 1500 g), acomete cerca de 10% dessa população e até 15% dos recém-nascidos com extremo baixo peso (RNEBP - peso inferior a 1.000 g), com letalidade associada a essas infecções elevada, entre 25 e 50%[1-3].

A incidência de candidíase sistêmica em RNMBP internados em 16 unidades da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais foi 13% no período entre 2009 e 2010, com taxas variáveis de 0 a 35% entre os centros incluídos no estudo. No presente serviço, que compõe a rede, *Candida* ssp. foi identificada em 11,5% das hemoculturas coletadas durante a investigação de sepse tardia; dados semelhantes à literatura internacional, que demonstra 10 a 12% das sepses tardias causadas por *Candida* ssp.[4].

A infecção fúngica pode ser adquirida pelo feto durante o período gestacional, no intraparto ou no período neonatal. O recém-nascido (RN) está predisposto a infecções devido à imaturidade imunológica própria da faixa etária e em consequência da exposição a fatores de risco que facilitam a colonização e a invasão sistêmica por diversos microrganismos patogênicos[1,5,6].

A colonização por *Candida* ssp. nos neonatos ocorre principalmente pela transmissão através do canal de parto. Utilizando técnicas moleculares, a transmissão vertical de *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* e *Candida glabrata* foi documentada em neonatos a termo e pré-termo. A vulvovaginite materna por *Candida* ssp. é um fator de risco para colonização e potencial infecção neonatal. A infecção intrauterina é rara, ocorre pela ascensão de *Candida* ssp. pelo canal do parto e transmissão transplacentária.

No período pós-natal, a colonização do RN também ocorre quando espécies que colonizam a pele materna entram em contato com a pele e mucosa oral do neonato. Nos casos de mastite por *Candida* ssp. há o aumento do risco de transmissão deste patógeno. Embora a transmissão materna seja a forma mais comum de aquisição de *Candida* ssp., esta também pode ocorrer pelos cuidados de saúde e representa uma fonte importante para aquisição das diferentes espécies de *Candida*.

Esta última é considerada a principal forma de transmissão de *Candida parapsilosis,* devido aos altos índices de colonização de mãos dos profissionais de saúde por esta espécie. A transmissão perinatal pode resultar em colonização, infecção congênita, infecção mucocutânea, até candidíase sistêmica nos recém-nascidos[7].

A candidíase sistêmica pode ter início insidioso ou apresentar-se de forma rápida, com sinais e sintomas que podem ser confundidos com os observados na sepse bacteriana. Os achados clínicos são variados e incluem a instabilidade térmica, intolerância alimentar, hipoatividade, distensão abdominal, variações nos níveis glicêmicos (hipoglicemia ou hiperglicemia), instabilidade na frequência cardíaca (taquicardia ou bradicardia), piora no padrão respiratório (taquipneia, bradipneia ou apneia), hipotensão arterial, icterícia e hepatoesplenomegalia.

O diagnóstico de candidíase sistêmica exige um elevado índice de suspeição. Alguns autores consideram que se o paciente apresentar deterioração clínica na vigência de antibioticoterapia de amplo espectro, sem causa aparente detectável, especialmente com a presença de fatores de risco, deve haver a suspeita de infecção fúngica associada[7-10].

A hospitalização prolongada e as intervenções necessárias nestes RNMBP favorecem a colonização e infecção fúngica. Em um estudo multicêntrico, Saiman et al.[11] isolaram fungos em hemocultura e trato gastrointestinal de pacientes internados em unidades de tratamento intensivo e demonstraram relação entre colonização do trato gastrointestinal e fungemia.

Como a colonização frequentemente precede a infecção, vários estudos têm analisado estratégias para identificar a colonização nos RN, o que permite medidas precoces de prevenção das infecções fúngicas sistêmicas em RNMBP[1].

Devido à gravidade da candidíase sistêmica, com elevados índices de morbidade e mortalidade, estratégias que diminuam a incidência de colonização, e por consequência de doença invasiva, têm sido buscadas. Embora simples, é importante enfatizar a necessidade de higiene das mãos entre os profissionais da saúde, especialmente quando existem demonstrações inequívocas da transmissão de *Candida* ssp. através das mãos desses profissionais[3,11,12].

A proposta desta pesquisa foi realizar culturas de vigilância nos RNEBP para detectar precocemente os colonizados com *Candida* spp. e introduzir o fluconazol profilático para os colonizados. Desta forma, determinamos a incidência de colonização por *Candida* spp. em RNEBP e avaliamos o uso de fluconazol profilático na prevenção de candidíase invasiva nos RNEBP colonizados.

MÉTODOS

Estudo de coorte prospectivo em que foram incluídos todos os RNEBP internados na Unidade Neonatal de um Hospital Universitário do Paraná, entre abril de 2012 e abril de 2014.

As variáveis estudadas foram: peso de nascimento, idade gestacional, sexo, uso de antibiótico de amplo espectro, uso de ventilação mecânica, uso de cateter central, uso de nutrição parenteral, colonização por *Candida* spp., presença de candidíase mucocutânea e/ou invasiva, uso de antifúngico profilático e/ou terapêutico.

Foi coletada secreção traqueal ou *swab* de secreção orofaríngea (em RN não entubado) e *swab* retal para realização de cultura para espécies de *Candida* no 3º, 10º, 17º, 24º e 30º dias de vida, enquanto o RN utilizasse tubo traqueal e/ou cateter venoso central.

Os *swabs* e o aspirado traqueal homogeneizado foram inoculados em caldo tríptico de soja contendo vancomicina 6 µg/ml, ciprofloxacina 8 µg/ml e colistina 17,2 µg/ml, incubados por 24 horas a 35ºC. Os caldos foram repicados em ágar cromogênico para triagem de espécies de *Candida* ssp. e permaneceram em incubação por 48 horas. As leveduras que se desenvolveram nas culturas foram identificadas em nível de gênero e espécie.

O RN foi considerado colonizado por *Candida* spp. se apresentasse cultura positiva em um ou mais sítios de investigação. Caso apresentasse sintomas de infecção, foram coletados hemocultura, urocultura (por sondagem vesical ou punção suprapúbica) e líquor (cultura).

Para o diagnóstico de candidíase invasiva ou sistêmica, foi considerado o crescimento de *Candida spp*. em hemocultura, urocultura, líquor ou outro sítio estéril. Foi considerada urocultura positiva a presença de qualquer contagem de colônias em urina coletada por punção suprapúbica ou ≥ 1.000 colônias/ml em coleta por sondagem vesical. Foi considerado líquor alterado a presença de pleocitose, alteração de bioquímica ou cultura positiva para *Candida* ssp. no líquor coletado dentro de quatro dias do diagnóstico de candidíase invasiva.

Candidíase mucocutânea (oral e dermatite) foram definidas pela presença de lesões em pele e mucosas com isolamento de *Candida* spp. Pneumonia por *Candida spp.* foi considerada candidíase invasiva e definida por piora respiratória, necessidade de elevação dos parâmetros de ventilação, aumento de secreção traqueal, anormalidades radiológicas persistentes em raio-X seriados, cultura qualitativa positiva para *Candida* spp. em secreção traqueal e resposta ao tratamento específico[8,13].

Para os RN colonizados e assintomáticos em uso de cateter vascular central e/ou tubo endotraqueal, foi iniciado fluconazol (3 mg/kg/dia) endovenoso, durante o período de três semanas ou durante um período menor, caso o RN não estivesse mais sob o uso de cateter vascular central ou ventilação mecânica.

Para os RN sintomáticos e/ou com hemocultura e/ou urocultura positivas para *Candida* spp., foi realizado tratamento com fluconazol, anfotericina B desoxicolato, anfotericina lipossomal ou micafungina.

Os dados foram digitados em um banco de dados e analisados no programa Epiinfo versão 3.4. As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste Qui-quadrado ou exato de Fisher, foi considerado significativo $p > 0,05$.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Instituição.

RESULTADOS

Foram avaliados 56 neonatos com peso de nascimento menor que 1.000 gramas, peso mediano de 816 gramas (435-980) e a mediana da idade gestacional de 27 semanas (23,1 - 34,1), 55,4% do sexo feminino. Destes 56 neonatos incluídos, 23 (41,1%) eram colonizados por *Candida* spp. e 10 (17,9%) apresentaram *swabs* e/ou secreção traqueal positivos no terceiro dia de vida. Foi isolada *Candida* ssp. em 26,8% dos *swabs* de secreção orofaríngea, 32,1% dos *swabs* retais e 14,3% das secreções traqueais, sendo comum a colonização fúngica em mais de um sítio. As espécies isoladas nos RN colonizados estão presentes na Figura 1. Três crianças foram colonizadas por mais de uma espécie de *Candida*.

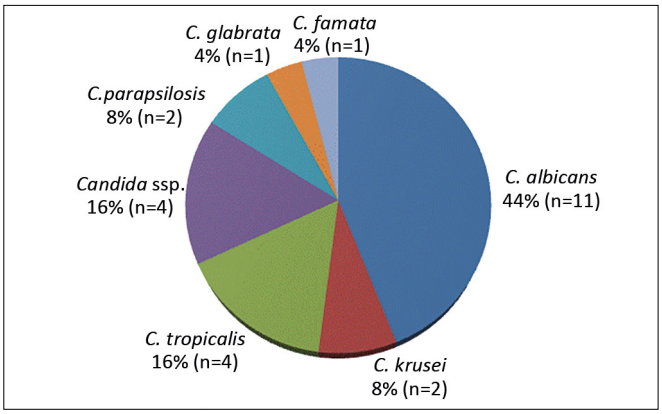

Figura 1. Espécies de Candida responsáveis pela colonização de recém-nascidos com extremo baixo-peso.

Foram oito (14,3%) com diagnóstico de candidíase mucocutânea, seis (75%) eram previamente colonizadas por *Candida* ssp. ($p = 0,0435$) e houve associação entre candidíase mucocutânea e infecção fúngica invasiva ($p = 0,0269$).

Dez (17,8%) RNEBP apresentaram candidíase invasiva (CI); em seis (60%) destes, o intervalo entre a primeira cultura de colonização positiva e a doença invasiva foi menor ou igual a 7 dias. A idade mediana em que as crianças desenvolveram CI foi de 24 dias (9 - 39). Todas as crianças com infecção fúngica sistêmica estavam em ventilação mecânica, sem associação de CI com ventilação mecânica ($p = 0,6720$).

Todas as crianças com CI estavam com cateter central e nutrição parenteral (NPP), porém não houve associação entre uso de NPP e CI ($p = 0,8214$) e entre uso de cateter central e CI ($p = 0,6720$). Não houve associação entre o uso de antibiótico de amplo espectro e CI ($p = 0,1790$) no presente estudo.

Entre os 10 RNEBP com CI, sete (70%) estavam colonizadas previamente e três (30%) não eram colonizados por *Candida* spp. ($p = 0,0456$) (Figura 2). As candidíases invasivas foram: quatro (40%) infecções de trato urinário, três (30%) meningites, duas (20%) sepses, e uma (10%) pneumonia.

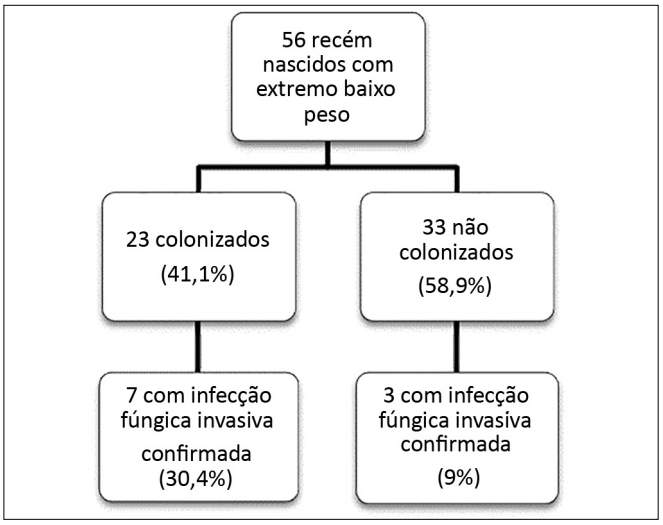

Figura 2. Colonização e infecção por Candida ssp. dos recém-nascidos com extremo baixo

As espécies de *Candida* responsáveis por infecção invasiva estão demonstradas na Figura 3. Seis RN (60%) com infecção fúngica invasiva apresentaram a mesma espécie de *Candida* em *swab* e/ou secreção traqueal realizados previamente e em cultura de material estéril (sangue/urina). Em uma criança a espécie de *Candida* no *swab* prévio não foi identificada (*Candida* ssp.) e na hemocultura foi isolado *C. parapsilosis*. Três crianças com CI apresentaram *swab* e/ou secreção traqueal prévios negativos.

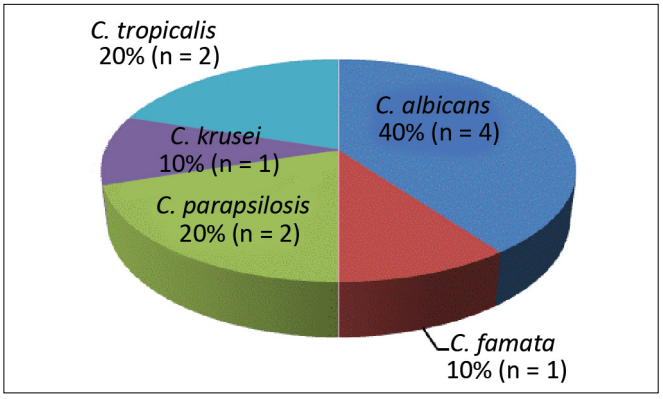

Figura 3. Espécies de Candida responsáveis por infecção invasiva de recém-nascidos com extremo baixo-peso.

O líquor foi coletado em oito (80%) dos pacientes com CI; entre cinco RN (62,5%) com suspeita de sepse, três apresentaram líquor alterado (celularidade e/ou bioquímica) com diagnóstico de meningite. Entre os quatro RNEBP com ITU, dois apresentavam líquor alterado e em um não foi coletado. O paciente com pneumonia também não foi submetido à coleta do líquor.

Entre os 23 RN colonizados, em cinco (21,7%) foi realizada profilaxia com fluconazol e, destes, um (20%) desenvolveu candidemia (p = 0,6411). Entre todos RN colonizados, em 15 (65,2%) foi realizado tratamento antifúngico e entre os 33 RN não colonizados, 23 (69,7%) receberam tratamento antifúngico (Figura 4).

Alguns pacientes receberam mais que um antifúngico terapêutico: sete (70%) receberam fluconazol, cinco (50%) anfotericina B desoxicolato, cinco (50%) anfotericina B lipossomal e dois (20%) micafungina. A letalidade foi de 19 (33,9%) entre 56 RNEBP, houve um (10%) óbito entre os RNEBP com candidíase invasiva (p = 0,0761) e 11 (47,8%) óbitos entre os 23 RNEBP colonizados (p = 0,0612).

DISCUSSÃO

O uso de agentes antifúngicos, como a nistatina, o miconazol e, mais recentemente, o fluconazol, têm sido estudados na profilaxia de infecção fúngica invasiva. A nistatina e o miconazol são antifúngicos de uso tópico, sem distribuição sistêmica. Os resultados dos estudos sobre este tema são controversos[14-17].

O primeiro estudo clínico randomizado de profilaxia com nistatina oral (100.000 U, três vezes ao dia) foi realizado incluindo recém-nascidos com peso inferior a 1.250 g, em ventilação mecânica, com o uso de nistatina até uma semana após a extubação. Houve redução significativa na incidência de sepse fúngica, mas não houve diferença na mortalidade entre o grupo com tratamento e o controle[14].

Foram pesquisados RNMBP e RNEBP que receberam nistatina ou miconazol oral profiláticos. Aqueles que receberam nistatina apresentaram de forma significativa menos candidíase invasiva quando comparados ao grupo controle. Enquanto que os recém-nascidos que receberam miconazol apresentaram menor índice de colonização retal, porém sem impacto na incidência de candidíase neonatal[16].

Desde 2001, tem-se relatado de forma crescente na literatura o uso benéfico da profilaxia com fluconazol para a prevenção da colonização e infecção por *Candida* spp. nos RNMBP. O fluconazol caracteriza-se pela excelente concentração em líquidos corporais e tecidos, apresenta meia-vida longa e age sobre as principais espécies de *Candida*[18-22]. A eficácia e segurança da profilaxia com fluconazol foi descrita em quatro estudos controlados e randomizados[18-20].

Violaris et al.[23] compararam a segurança e eficácia do uso de profilaxia oral com nistatina e fluconazol em RNMBP e verificaram maior mortalidade no grupo que usou nistatina, entretanto, não referiram aspectos relacionados à colonização e culturas de vigilância. Aydemir et al.[24] não encontraram diferenças nas incidências de colonização, infecção fúngica e mortalidade de RNMBP em estudo que comparou o uso de nistatina e fluconazol profiláticos.

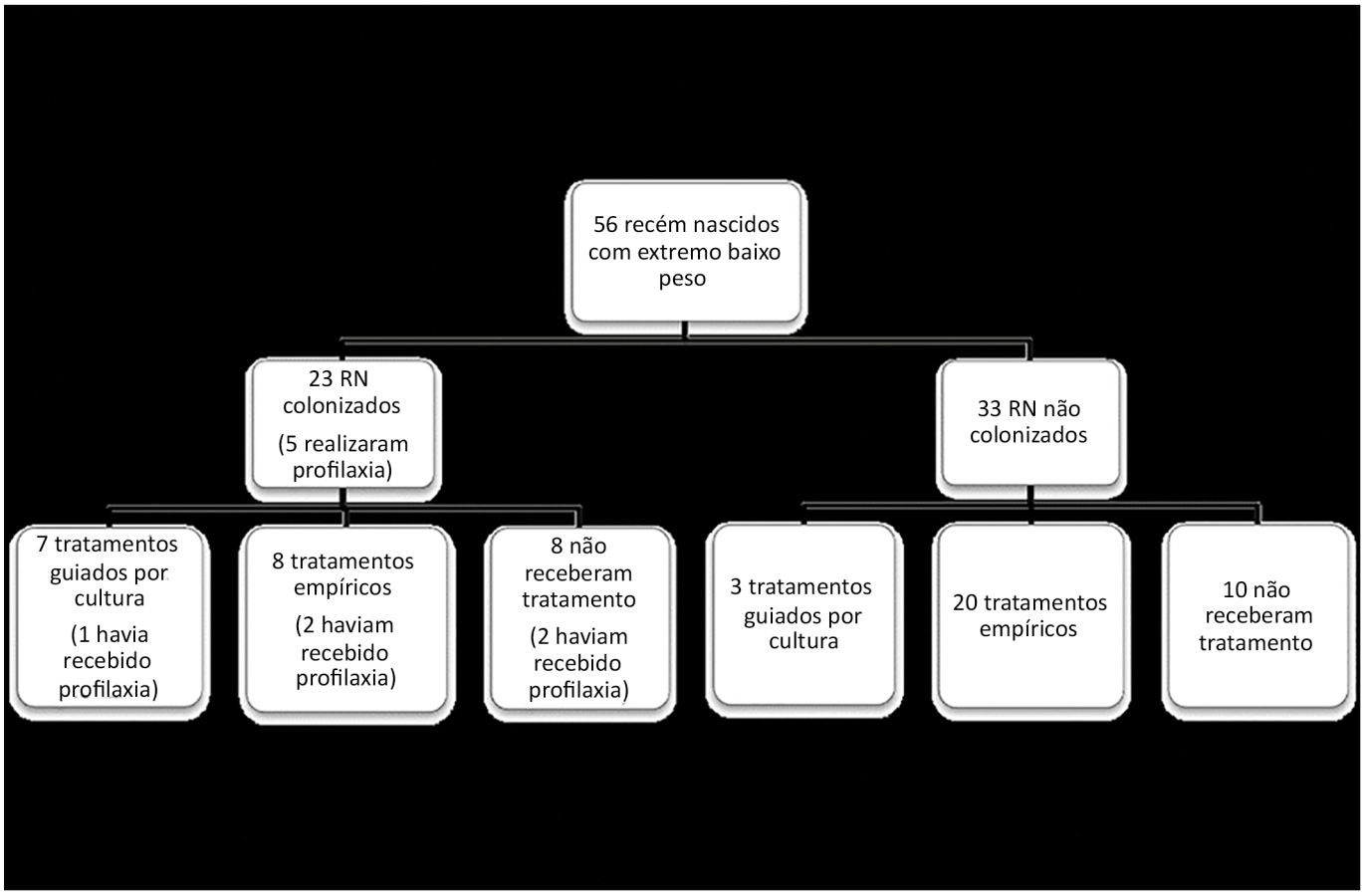

Figura 4. Tratamento com antifúngico dos recém-nascidos com extremo baixo peso.

Kaufman et al.[22] realizaram um estudo prospectivo duplo-cego e randomizado com fluconazol profilático ou placebo nas primeiras seis semanas de vida em pacientes com peso de nascimento inferior a 1.000 gramas, a fim de investigar a prevenção de colonização e de doença invasiva por *Candida* ssp. Durante o período do uso de fluconazol profilático, a colonização fúngica foi documentada em 60% do grupo placebo e 22% do grupo que recebeu fluconazol profilático (p = 0,002).

A infecção fúngica invasiva com isolamento do fungo no sangue, urina ou líquor se desenvolveu em 10 dos 50 pacientes (20%) do grupo placebo e em nenhum dos 50 pacientes do grupo tratado com fluconazol (p = 0,008). Oito dos dez pacientes (80%) que desenvolveram sepse apresentavam colonização pela mesma espécie de *Candida,* à semelhança do nosso estudo, em que 85,7% dos pacientes apresentavam a mesma espécie de *Candida* em *swab* e/ou secreção traqueal e líquido estéril. Kaufman et al.[22] não detectaram efeitos colaterais com o uso de fluconazol e não houve emergência de resistência no período do estudo.

Apesar das evidências de redução na incidência de colonização e infecção fúngica neonatal nos recém-nascidos de elevado risco de candidíase invasiva, muitos autores ainda não recomendam a implantação universal da profilaxia com fluconazol para os RNEBP.

A grande preocupação dos especialistas é em relação ao risco de indução a médio e longo prazo de resistência aos derivados azólicos para as espécies de *Candida albicans* e *Candida parapsilosis*, que são as mais prevalentes no período neonatal. Outro fator a ser estudado é o fenômeno de *replacement*, com a troca de prevalência das cepas clássicas para cepas de *Candida* não *albicans* mais resistentes aos antifúngicos, como *Candida krusei* e *Candida glabrata*[25].

Com base em análise e revisão de literatura, a recomendação geral é não iniciar de rotina o uso profilático do fluconazol em UTI neonatal para todos os RNEBP. Desde 2009, a recomendação da profilaxia antifúngica nos RNEBP da *Infectious Diseases Society of America*[26] deve ser feita nos serviços com alta incidência de candidíase invasiva, entre 5 e 10%, depois que todas as outras medidas preventivas não farmacológicas já tenham sido plenamente implantadas.

Uma estratégia que tem sido experimentada para não administrar antifúngico profilático em todos os RNEBP é a pesquisa dos RN de maior risco para doença fúngica invasiva pela realização de culturas de vigilância para *Candida* spp. Em estudo retrospectivo, com 51 RNEBP verificou-se que 16 destes RN colonizados desenvolveram infecção fúngica entre 24 e 72 horas após a detecção da colonização: 12 candidemia, dois candidíase mucocutânea e dois pneumonia por *Candida*

spp. Dos 35 não colonizados, nenhum apresentou candidíase invasiva ou recebeu fluconazol[27].

No presente estudo, apesar da maioria dos RNEBP com candidíase cutânea (75%) e com candidíase invasiva (70%) estarem previamente colonizados por *Candida ssp*., em 30% dos RNEBP com infecção sistêmica não foi possível isolar a espécie de *Candida* previamente, o que pode ser explicado por um menor inóculo de *Candida* ssp. nestes pacientes.

Estudo realizado em São Paulo[25] com vigilância semanal por meio de cultura para fungos do trato gastrointestinal e respiratório dos RNEBP demonstrou uma redução de 72% na incidência da candidíase invasiva neonatal em comparação ao período pré-intervenção. A incidência de colonização dos RN estudados foi de 27%, o que evitou o uso desnecessário de fluconazol em muitos RNEBP não colonizados. O fluconazol foi bem tolerado e não relacionado a efeitos adversos. Não houve mudança nas espécies de *Candida* que colonizaram ou infectaram os RN.

À semelhança do presente estudo, *Candida albicans* é a espécie mais isolada, porém *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida famata*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida lusitaniae* e outras espécies de *Candida* também têm sido descritas como causadoras de infecções. Nos últimos dez anos, houve um aumento exponencial de *Candida parapsilosis* e *Candida glabrata*[5,6,28,29].

Os principais fatores de risco para candidíase sistêmica estão associados à prematuridade extrema, RNEBP e ao uso de antimicrobianos de amplo espectro. Espécies de *Candida* compõem a microbiota normal do trato gastrointestinal, pele e trato genitourinário, porém o seu crescimento pode ser favorecido com a supressão da microbiota bacteriana após o uso de antimicrobianos. Outro fator de risco é o uso de cateteres vasculares centrais, que proporcionam uma porta de entrada através da quebra da barreira cutânea intacta e ainda funcionam como local para formação de biofilme pela *Candida* ssp.

O emprego de nutrição parenteral e soluções lipídicas são fatores de risco para candidemia invasiva - possivelmente por favorecerem o crescimento e a multiplicação do fungo. A intubação endotraqueal associada à ventilação mecânica também estão associadas à infecção fúngica invasiva. Da mesma forma, procedimentos cirúrgicos abdominais e a enterocolite necrotizante podem facilitar a invasão da mucosa intestinal pelos fungos e infecção secundária. Outras terapias medicamentosas, como o uso de bloqueadores H_2 e corticosteroides sistêmicos, estão associados à infecção fúngica[1,3,7,8,30].

No presente estudo, não foi encontrada relação da presença de nutrição parenteral, cateter venoso central e ventilação mecânica com candidíase invasiva. Isto pode ser justificado pelo pequeno número de casos de candidíase invasiva. O uso de antibiótico de amplo espectro foi elevado nos dois grupos de pacientes (colonizados e não colonizados) e também não houve associação com candidíase invasiva.

Bendel[3] encontrou candidíase cutânea em 28% dos RNPT e a associação da candidíase cutânea com candidíase invasiva em 32% dos RNPT e em somente 2,1% sem doença invasiva. Estudo prévio[8] relata que as candidíases invasivas mais comuns no período neonatal são: infecção de corrente sanguínea (70%), infecção do trato urinário (15%) e do sistema nervoso central (10%). Candidíase mucocutânea, infecção do trato urinário e meningite também foram as infecções por *Candida* spp. mais frequentes no presente estudo. A sepse foi menos frequente, pois nestes pacientes foi comum o achado de alterações liquóricas, o que justifica a importância da coleta de líquor nos pacientes com sepse.

O pequeno número de pacientes que receberam profilaxia com fluconazol foi uma das limitações deste trabalho. Isto ocorreu, pois houve atraso no recebimento do laudo das culturas de vigilância nos RNEBP, fato que dificultou o início precoce da profilaxia antes que as crianças ficassem sintomáticas.

Em relação ao único RNEBP com candidíase invasiva que recebeu profilaxia prévia com fluconazol, houve um atraso de 7 dias entre o primeiro *swab* positivo e o início da profilaxia. Portanto, o atraso desta abordagem pode impedir a profilaxia em tempo hábil em muitas unidades neonatais de risco.

CONCLUSÃO

No presente estudo foi elevada a incidência de RNEBP colonizados por *Candida* spp. A maioria das crianças com candidíase invasiva era previamente colonizada por *Candida* ssp. e a *Candida albicans* foi a espécie mais associada a colonização e infecção. Portanto, é necessário o estabelecimento de medidas preventivas para reduzir a colonização por *Candida* nos RNEBP. O uso de fluconazol profilático em RNEBP colonizados pode minimizar o número de casos de candidíase invasiva e, consequentemente, reduzir a letalidade por este agente nesta população.

REFERÊNCIAS

1. Saiman L. Strategies for prevention of nosocomial sepsis in the neonatal intensive care unit. Curr Opin Pediatr. 2006;18(2):101-6. DOI:http://dx.doi.org/10.1097/01.mop.0000193300.25141.c5
2. Chapman RL. Prevention and treatment of Candida infections in neonates. Semin Perinatol. 2007;31(1):39-46. DOI:http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2007.01.006
3. Bendel CM. Candidiasis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado Y, eds. Infectious disease of fetus and newborn infant. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p.1055-76.
4. Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais. Sepse tardia. Rio de Janeiro: Apresentado em reunião da RBPN em 27 de outubro de 2011. [Acesso 2016 Jul 12]. Disponível em: http://www.redeneonatal.fiocruz.br/
5. Moreira MEL. Controvérsias a respeito da sepse fúngica no pré-termo extremo: profilaxia e esquemas terapêuticos. J Pediatr. (Rio J.). 2005;81(1Supl.1):S52-8. DOI: http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572005000200007
6. Oeser C, Lamagni T, Heath PT, Sharland M, Ladhani S. The epidemiology of neonatal and pediatric candidemia in England and Wales, 2000-2009. Pediatr Infect Dis J. 2013;32(1):23-6. DOI: http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e318275612e

7. Krebs VLJ, Diniz EMA, Vaz FAC. Infecção fúngica em UTI neonatal. Pediatr Mod. 200;Ed Especial [Acesso 2016 Jul 12]. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=248
8. Campos JMS, Menezes L F, Pone MVS. Infecções fúngicas no período neonatal. In: Moreira MEL, Lopes JMA, Caralho M. O recém-nascido de alto risco: teoria e prática do cuidar [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ; 2004. p.564. [Acesso 2016 Jul 12]. Disponível em: http://books.scielo.org
9. Makhoul IR, Kassis I, Smolkin T, Tamir A, Sujov P. Review of 49 neonates with acquired fungal sepsis: further characterization. Pediatrics. 2001;107(1):61-6. DOI: http://dx.doi.org/10.1542/peds.107.1.61
10. Benjamin DK Jr, Ross K, McKinney RE Jr, Benjamin DK, Auten R, Fisher RG. When to suspect fungal infection in neonates: A clinical comparison of Candida albicans and Candida parapsilosis fungemia with coagulase--negative staphylococcal bacteremia. Pediatrics. 2000;106(4):712-8. DOI:http://dx.doi.org/10.1542/peds.106.4.712
11. Saiman L, Ludington E, Dawson JD, Patterson JE, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, et al.; National Epidemiology of Mycoses Study Group. Risk factors for Candida species colonization of neonatal intensive care unit patients. Pediatr Infect Dis J. 2001;20(12):1119-24. DOI:http://dx.doi.org/10.1097/00006454-200112000-00005
12. Miranda Ld, Rodrigues EC, Costa SF, van der Heijden IM, Dantas KC, Lobo RD, et al. Candida parapsilosis candidaemia in a neonatal unit over 7 years: a case series study. BMJ Open. 2012;2(4):pii e000992. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2012-000992
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Neonatologia: Critérios Nacionais de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde. 2ª versão; setembro de 2010. [Acesso 2016 Jul 12]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br
14. Sims ME, Yoo Y, You H, Salminen C, Walther FJ. Prophylactic oral nystatin and fungal infections in very-low-birthweight infants. Am J Perinatol. 1988;5(1):33-6. DOI: http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-999649
15. Ozturk MA, Gunes T, Koklu E, Cetin N, Koc N. Oral nystatin prophylaxis to prevent invasive candidiasis in Neonatal Intensive Care Unit. Mycoses. 2006;49(6):484-92. DOI: http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0507.2006.01274.x
16. Wainer S, Cooper PA, Funk E, Bental RY, Sandler DA, Patel J. Prophylactic miconazole oral gel for the prevention of neonatal fungal rectal colonization and systemic infection. Pediatr Infect Dis J. 1992;11(9):713-6. PMID: 1448310 DOI: http://dx.doi.org/10.1097/00006454-199209000-00008
17. Ganesan K, Harigopal S, Neal T, Yoxall CW. Prophylactic oral nystatin for preterm babies under 33 weeks' gestation decreases fungal colonisation and invasive fungaemia. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2009;94(4):F275-8. PMID: 19036756 DOI: http://dx.doi.org/10.1136/adc.2008.145359
18. Manzoni P, Stolfi I, Pugni L, Decembrino L, Magnani C, Vetrano G, et al.; Italian Task Force for the Study and Prevention of Neonatal Fungal Infections; Italian Society of Neonatology. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. N Engl J Med. 2007;356(24):2483-95. PMID:17568029 DOI: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa065733
19. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Grossman LB. Twice weekly fluconazole prophylaxis for prevention of invasive Candida infection in high-risk infants of < 1000 grams birth weight. J Pediatr. 2005;147(2):172-9. PMID: 16126045 DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.03.036
20. Clerihew L, Austin N, McGuire W. Systemic antifungal prophylaxis for very low birthweight infants: a systematic review. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2008;93(3):F198-200. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/adc.2007.121962
21. Kicklighter SD, Springer SC, Cox T, Hulsey TC, Turner RB. Fluconazole for prophylaxis against candidal rectal colonization in the very low birth weight infant. Pediatrics. 2001;107(2):293-8. DOI: http://dx.doi.org/10.1542/peds.107.2.293
22. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Donowitz LG. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. N Engl J Med. 2001;345(23):1660-6. DOI: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa010494
23. Violaris K, Carbone T, Bateman D, Olawepo O, Doraiswamy B, LaCorte M. Comparison of fluconazole and nystatin oral suspensions for prophylaxis of systemic fungal infection in very low birthweight infants. Am J Perinatol. 2010;27(1):73-8. DOI: http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1224871
24. Aydemir C, Oguz SS, Dizdar EA, Akar M, Sarikabadayi YU, Saygan S, et al. Randomised controlled trial of prophylactic fluconazole versus nystatin for the prevention of fungal colonisation and invasive fungal infection in very low birth weight infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2011;96(3):F164-8. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/adc.2009.178996
25. Richtmann R. Profilaxia em infecções fúngicas. In: Sociedade Brasileira de Pediatria, org. Programa de Atualização em Neonatologia (PRORN). Artmed editora; 2010. p.121-142.
26. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;48(5):503-35. DOI:http://dx.doi.org/10.1086/596757
27. Vendettuoli V, Tana M, Tirone C, Posteraro B, La Sorda M, Fadda G, et al. The role of Candida surveillance cultures for identification of a preterm subpopulation at highest risk for invasive fungal infection. Pediatr Infect Dis J. 2008;27(12):1114-6. DOI: http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31817fce78
28. Benjamin DK Jr, Garges H, Steinbach WJ. Candida bloodstream infection in neonates. Semin Perinatol. 2003;27(5):375-83. DOI:http://dx.doi.org/10.1016/S0146-0005(03)00061-2
29. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics. 2002;110(2 Pt 1):285-91. DOI: http://dx.doi.org/10.1542/peds.110.2.285
30. Ullmann AJ, Cornely OA, Donnelly JP, Akova M, Arendrup MC, Arikan--Akdagli S, et al.; ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: developing European guidelines in clinical microbiology and infectious diseases. Clin Microbiol Infect. 2012;18 Suppl 7:1-8. DOI: http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12037