



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS**

WARDIE ATALLAH DE MATTOS

**FATORES ASSOCIADOS A LETALIDADE NA FUNGEMIA
NEONATAL EM UTI DE HOSPITAL DE ENSINO NA REGIÃO
NORTE DO BRASIL**

**BELÉM
2011**

WARDIE ATALLAH DE MATTOS

**FATORES ASSOCIADOS A LETALIDADE NA FUNGEMIA
NEONATAL EM UTI DE HOSPITAL DE ENSINO NA REGIÃO
NORTE DO BRASIL**

Dissertação de Mestrado apresentada à banca examinadora do Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, do Núcleo de Medicina Tropical, da Universidade Federal do Pará, para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais.

Orientadora: Prof^a Dr^a Irna Carneiro

Co-orientadora: Prof^a Dr^a Cléa Nazaré
Carneiro Bichara

BELÉM
2011

**Dados Internacionais de Catalogação-na- Publicação (CIP) – Biblioteca
do Núcleo de Medicina Tropical/UFPa, Belém-PA**

Mattos, Wardie Atallah de.

Fatores associados a letalidade na fungemia neonatal em UTI de hospital de ensino na Região Norte do Brasil / Wardie Atallah de Mattos; Irna Carneiro, orientadora, Cléa Nazaré Carneiro Bichara, co-orientadora. – 2011

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Pará. Núcleo de Medicina Tropical. Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais. Belém, 2011.

1. Fungemia. 2. Sangue - Doenças . 3. Fungos – Sangue - Crianças. I. Carneiro, Irna. II. Bichara, Cléa Nazaré Carneiro, co-orient. II. Título.

CDD: 22. ed. 616.969



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS**

WARDIE ATALLAH DE MATTOS

**FATORES ASSOCIADOS A LETALIDADE NA FUNGEMIA NEONATAL EM UTI
DE HOSPITAL DE ENSINO NA REGIÃO NORTE DO BRASIL**

Dissertação de Mestrado apresentada para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais.

Aprovada em:

Banca Examinadora

Prof Dra Irna Carla do Rosário Souza Carneiro
Orientadora-NMT/UFPA

Profª Drª Cléa Nazaré Carneiro Bichara
Co-orientadora - NMT/UFPA

Profª Drª Aurimery Chermont
Instituto de Ciências da Saúde-UFPA

Profª Drª Karla Valéria Lima
Instituto Evandro Chagas
Programa Pós-Graduação NMT, UFPA

Prof Dra Rejane Cavalcante
Universidade Estadual do Pará

AGRADECIMENTOS

Meus pais e meu irmão merecem poucas palavras, porém aquelas mais caras e valiosas. Muito obrigada por me apoiarem com tamanha dedicação, carinho e amor. E graças a esse apoio incondicional pude prosseguir até aqui. Vocês são meu porto-seguro.

À professora Irna Carneiro por ser a mentora da idealização deste trabalho e acreditar que eu poderia realizá-lo.

À professora Maisa Souza, pelas sugestões, conselhos e dicas informais na elaboração inicial desta dissertação.

Ao meu amigo Gilberto Yoshikawa imprescindível na vida de qualquer ser humano pelo desprendimento e competência demonstrada quando solicitava sua ajuda que só me fez bem.

À professora Clea Bichara, uma pessoa agraciada por Deus em humildade, disponibilidade e intelectualidade e que foi essencial na construção deste trabalho.

Agradeço a excelência profissional do professor José Luiz Vieira demonstrando sua alta capacidade técnica, como professor e pesquisador tendo um papel importante na elaboração da dissertação

Este trabalho não é somente meu, mas de todos que me fizeram aprender com as discussões, conversas, comentários e sugestões feitas as minhas primeiras palavras escritas nesta dissertação. Muito obrigada!

A busca de Deus é a busca da alegria. O
encontro com Deus é a própria alegria
(Santo Agostinho)

RESUMO

Candidemia é uma das infecções nosocomiais mais comuns nas unidades de cuidados intensivos. Em neonatos, principalmente os prematuros de muito baixo peso (1500g<) e de extremo baixo peso (1000g<) a candidemia representa importante causa de morbidade e mortalidade. Este estudo teve como objetivos avaliar os fatores de risco para candidemia relacionados à letalidade, definir a mortalidade geral e a letalidade atribuída à candidemia nos recém-nascidos internados em hospital de referência materno-infantil da região norte do Brasil durante período de observação de janeiro de 2008 a dezembro de 2010. De modo retrospectivo, foi realizado estudo do tipo caso-controle aninhado para o estudo dos fatores de risco associados ao óbito e tipo caso-controle para análise da letalidade atribuída, através da revisão da microbiologia e registros clínicos correspondentes dos neonatos com diagnóstico confirmado de candidemia através de hemocultura. A Infecção da Corrente Sanguínea por *Candida spp* ocorreu em 34 neonatos, sendo cerca de 58,8% com peso igual ou abaixo de 1500g e 41,2% acima de 1500g. A idade gestacional foi igual ou abaixo de 32 semanas em 38,2% dos recém-nascidos e cerca de 61,8% acima de 32 semanas. *Candida albicans* foi identificada em 9 pacientes (26,5%), *Candida parapsilosis* em 9 pacientes (26,5%), *Candida glabrata* em 1 paciente (2,9%) e em 15 pacientes (44,1%) não houve a identificação da espécie de *Candida*. Como fator de risco associado à letalidade a dissecação venosa esteve presente em 8 pacientes (23,5%) $p=0,0331$. Os pacientes com fungemia apresentaram uma chance de aproximadamente 12 vezes maior de evoluir pra óbito em relação aos controles sem fungemia. A letalidade atribuída a fungemia foi de 26,4% dos casos e a mortalidade global por candidemia foi de 52,9%. Os dados obtidos demonstraram que a dissecação venosa foi um fator de risco significativo para a letalidade nos neonatos com candidemia. Os demais fatores de risco não estiveram associados à letalidade. A ocorrência da fungemia aumenta significativamente a chance de um recém-nascido prematuro internado em unidade de terapia intensiva evoluir a óbito independente de qualquer outra variável clínica

Palavras-Chaves: Candidemia. Infecções hospitalares. Patógenos emergentes. Infecções oportunistas.

ABSTRACT

Candidemia is one of the most common nosocomial infections in intensive care units. In newborns, especially premature very low birth weight (1500 g <) and extremely low birth weight (1000g <) with candidemia is an important cause of morbidity and mortality. This study aimed to evaluate the risk factors for candidemia-related mortality, set the overall mortality and mortality attributed to candidemia in neonates hospitalized in a referral hospital maternal and child health in northern Brazil during the observation period January 2008 to December 2010. In order retrospective study was conducted nested case-control study for risk factors associated with death and case-control analysis of mortality attributed to, by reviewing the microbiology and corresponding clinical records of neonates with a confirmed diagnosis of candidemia by blood culture. The Blood Stream Infection by *Candida spp* occurred in 34 neonates, of which about 58.8% with weight equal to or less than 1,500 g and 41.2% over 1500 g. Gestational age was equal to or below 32 weeks in 38.2% of newborns and approximately 61.8% over 32 weeks. *Candida albicans* was identified in 9 patients (26.5%), *Candida parapsilosis* in 9 patients (26.5%), *Candida glabrata* in one patient (2.9%) and 15 patients (44.1%) there was no identifying the species of *Candida*. As a risk factor associated with lethality venous dissection was present in 8 patients (23.5%) $p = 0.0331$. Patients with fungemia had a chance of approximately 12 times more likely to evolve to death compared to controls without fungemia. Mortality attributed to fungemia was 26.4% and overall mortality for candidemia was 52.9%. The data showed that the venous dissection was a significant risk factor for mortality in neonates with candidemia. Other risk factors were not associated with mortality. The occurrence of fungemia significantly increases the chance of a premature newborn hospitalized in the intensive care unit death evolve independent of any other clinical variable

Key-words: Candidemia. Hospital acquired infections. Emerging pathogens. Opportunistic infections.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 JUSTIFICATIVA	11
3 OBJETIVOS	12
3.1 OBJETIVO GERAL	12
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
4 REFERÊNCIAL TEÓRICO	13
4.1 TAXONOMIA E BIOLOGIA	13
4.2 EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO PARA CANDIDEMIA	15
4.3 PREVENÇÃO DOS FATORES DE RISCO PARA CANDIDEMIA	19
4.4 PATOGENIA	21
4.5 DIAGNÓSTICO CLÍNICO	23
4.6 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	27
4.7 TRATAMENTO	29
4.8 MORTALIDADE PARA CANDIDEMIA NEONATAL	33
5 METODOLOGIA	35
5.1 ÁREA DE ESTUDO	35
5.2 ASPECTOS ÉTICOS	35
5.3 DESENHO DO ESTUDO	35
5.4 AMOSTRA	35
5.5 ESTUDO DOS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À LETALIDADE	36
5.5.1 Definição de Caso	36
5.5.2 Definição de Controle	36
5.6 ESTUDO DA LETALIDADE ATRIBUÍDA A INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA POR <i>Candida sp.</i>	36
5.6.1 Definição de Caso	36
5.6.2 Definição de Controle	36
5.7 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	37
5.8 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	37
5.9 ELABORAÇÃO DO PROTOCOLO DE PESQUISA	37
5.10 VARIÁVEIS A SEREM ESTUDADAS	37
5.11 COLETA DE DADOS	38
5.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA	38
6 RESULTADOS	40
7 DISCUSSÃO	62
8 CONCLUSÕES	68
REFERÊNCIAS	69
APÊNDICES	
ANEXOS	

1. INTRODUÇÃO

Candidíase refere-se às infecções causadas pelas espécies de *Candida spp*, podendo ser agudas ou crônicas, localizadas ou sistêmicas (NAGLIK; CHALLACOMBE; HUBE, 2003). A *Candida albicans* é a espécie predominante nos quadros de candidíase (SAIMAN et al, 2001; STOLL et al, 2002; FRIDKIN, 2005), sendo considerada a quarta causa mais freqüente de infecção de corrente sanguínea nosocomial (ICS) e uma das infecções mais comuns nas unidades de terapia intensiva (UTI). Embora a candidíase não seja uma doença recente, o espectro clínico e a incidência da forma invasiva da doença têm aumentado significativamente nos últimos anos. Contudo, os avanços na assistência neonatal permitiram a sobrevivência de muitos recém-nascidos (RN) prematuros (BUTLER; BAKER, 1988).

A presença das espécies de *Candida spp* na corrente sanguínea denomina-se de candidemia, a qual pode ser considerada uma manifestação de candidíase disseminada ou refletir a colonização a partir de um cateter inserido no paciente. Seu isolamento na corrente sanguínea não deve ser considerado uma contaminação, sendo mandatória a investigação da fonte da fungemia. (Saiman et al, 2001; Stoll et al 2002; Fridkin, 2005). Nas últimas duas décadas, a incidência da infecção neonatal por *Candida spp* aumentou consideravelmente, resultando em alta morbidade e mortalidade, principalmente nos recém-nascidos de extremo baixo peso (<1000g) e muito baixo peso (<1500g) (BECK-SAGUÉ et al, 1994; FRIDKIN et al, 2006).

A transmissão nos neonatos poder ser vertical ou horizontal, sendo esta, principalmente através dos profissionais da área da saúde no ambiente hospitalar. Exposição a superfícies contaminadas pelas espécies de *Candida spp* também constitui fonte potencial de transmissão horizontal (WAGGONER-FOUNTAIN et al, 1996). Na UTI neonatal, a colonização por *Candida* ocorre em 30 a 60% dos pacientes. A intensidade da colonização é determinante para o desenvolvimento da doença invasiva, e quanto maior a população, maior a probabilidade destes penetrarem as barreiras epiteliais do hospedeiro, e se disseminar pelos tecidos através da corrente sanguínea (STOLL et al, 2002; LÓPEZ SASTRE, COTO COTALLO, FERNANDEZ COLOMER, 2003).

Embora a *Candida spp* faça parte da flora normal do trato gastrintestinal e genitourinário humano, o fungo pode invadir e causar doença quando há desequilíbrio no nicho ecológico nos quais estes organismos normalmente vivem (STOLL et al, 2002; LÓPEZ SASTRE, COTO COTALLO, FERNANDEZ COLOMER, 2003).

Neonatos prematuros são submetidos com frequência a procedimentos que comprometem as barreiras de pele apresentando riscos de candidíase, como: implantação de cateteres arteriais e venoso centrais, entubação e cirurgias geralmente realizadas nas situações de choque, na asfixia neonatal e insuficiência respiratória, além do uso de agentes antimicrobianos de largo espectro (STOLL et al, 2002; LÓPEZ SASTRE, COTO COTALLO, FERNANDEZ COLOMER, 2003). Nestes as manifestações clínicas variam desde a infecção localizada de pele e membrana mucosa à infecção sistêmica com falência de múltiplos órgãos e consequente óbito (SAIMAN et al, 2000; STOLL et al, 2002).

2. JUSTIFICATIVA

Apesar do progresso na redução da incidência das infecções bacterianas, aquelas causadas por *Candida spp* na corrente sanguínea tem emergido de forma relativamente comum nas unidades de terapia intensiva neonatal. Estes fungos são importantes patógenos, sendo necessário identificar a fonte de infecção para prevenção e adoção de estratégias de controle. Sítios de colonização por *Candida spp* como reto, orofaringe, pele, cateter intravascular e a pele podem atuar como fontes potenciais para colonização (MIRANDA et al., 2009), principalmente dos pacientes internados em UTI, especialmente nas unidades cirúrgicas de trauma e queimados, neonatologia e de imunodeprimidos (BECK-SAGUÉ; JARVIS, 1993).

Considerando-se que a infecção por *Candida spp* é importante causa de sepse de início tardio em pacientes internados nas unidades de terapia intensiva em neonatologia (SAIMAN et al. 2000) e a dificuldade no diagnóstico da candidíase disseminada hematogênica, pois as manifestações clínicas são inconstantes e variadas e as hemoculturas geralmente insensíveis para detectar candidemia, justifica-se a realização deste estudo, objetivando identificar fatores de risco associados à letalidade por *Candida spp* em neonatos internados em unidade de terapia intensiva em hospital de referência neonatal da cidade de Belém- Pará, subsidiando desta forma, o manejo clínico, profilático e terapêutico destes pacientes.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL:

Determinar fatores de risco associados à letalidade em recém-nascidos com diagnóstico de fungemia na unidade neonatal da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA)

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Estimar a taxa de mortalidade geral dos recém-nascidos internados com diagnóstico de Infecção da Corrente Sanguínea causada por *Candida spp*;
- Identificar os fatores de risco associados à letalidade por fungemias em recém-nascidos internados em Unidade de Terapia Intensiva.
- Analisar a letalidade atribuída à infecção de corrente sanguínea por *Candida spp*

4. REFERÊNCIAL TEÓRICO

4.1 TAXONOMIA E BIOLOGIA

O gênero *Candida* compreende mais de 160 espécies, destas, pelo menos 13 apresentam interesse médico por causarem infecções nos humanos. As mais comuns são *C.albicans*, *C.glabrata*, *C.parapsilosis* e *C.tropicalis* (NAGLIK; CHALLACOMBE; HUBE,2003). A espécie *Candida sp parapsilosis* é heterogênea e por suas características morfológicas e fisiológicas é classificada em *C.parapsilosis*, *C.orthopsilosis* e *C.metapsilosis* (WONG et al, 2003; DIEZMANN et al, 2004; TAVANTI et al, 2005). Ressalta-se que a pouca variabilidade da sequência de DNA entre isolados de *C.parapsilosis* em comparação a elevada variação de *C.orthopsilosis* sugere que *C. parapsilosis* possa ter evoluído recentemente desta (TAVANTI et al, 2005).

Uma nova espécie de *Candida spp* encontrada pela primeira vez em pacientes portadores do vírus HIV denomina-se *Candida dubliniensis* (NUNN et al, 2007), a qual foi inicialmente identificada como *C.albicans*. Esta espécie tem como provável fonte ambiental o trato digestivo das aves marinhas (SULLIVAN; MORAN; COLEMAN, 2005).

A morfologia das espécies de *Candida spp* é semelhante tanto *in vivo*, quanto *in vitro*. *Candida glabrata* se reproduz como leveduras em brotamento unicelulares, elípticas e pequenas. Raramente os botões de *C.glabrata* podem aderir em cadeias curtas rudimentares. Porém, as espécies de *C. albicans*, *C.tropicalis*, *C.krusei* e *C.parapsilosis* formam células gemulantes, elípticas e maiores que *C.glabrata*, o que as diferencia, assim como formam filamentos multicelulares bastante desenvolvidos e elaborados principalmente quando estão em contato com substratos sólidos, como o tecido humano, ou em meio de cultura de agar (SCHELL, 2000; SUDBERY; GOW; BERMAN, 2004).

A *C. albicans* expressa dois fenótipos, caracterizados por colônias opacas e brancas, as quais diferem em relação à virulência embora geneticamente semelhantes. A mudança entre os fenótipos é freqüente e provavelmente influenciada por estímulos ambientais. As colônias opacas são prevalentes como colonizadoras da pele e são rapidamente destruídas pelos neutrófilos. Já as colônias brancas são mais freqüentemente associadas à candidemia e menos susceptíveis a ação fagocítica dos neutrófilos (HNISZ; SCHWARZMULLER; KUCHLER, 2009).

A parede celular da *Candida spp* é composta por várias camadas constituídas de glucana, manana, quitina e manoprotéina. Estes compostos podem desencadear resposta imune com exceção da glucana e quitina que têm pequena antigenicidade. Porém, a glucana e quitina contribuem para a resistência mecânica, pois estabilizam a parede da célula. Geralmente as cepas são menos virulentas quando deficientes em um ou mais destes componentes (BUURMAN et al, 1998; BULAWA et al, 1995; CHAUHAN et al, 2002).

Antes de 1980, os aeróbios gram negativos eram os agentes etiológicos predominantes na infecção da corrente sanguínea nosocomial. A partir daí, os aeróbios gram positivos e as espécies de *Candida spp* ganharam importância significativa, resultante do uso aumentado de dispositivo intravascular (WISPLINGHOFF et al, 2004).

A infecção da corrente sanguínea resultante do uso de cateter é atribuída a quatro principais fontes, a saber: colonização da pele, contaminação intraluminal ou da conexão do cateter, disseminação secundária resultante da infecção de corrente sanguínea, e raramente, a contaminação do material a ser infundido (MAKI, 1992; MAKI; KLUGER; Crnich; 2006). Microorganismos presentes nas mãos do profissional de saúde e na pele do paciente colonizam a porção intravascular e intracutânea do cateter, sendo consideradas as fontes mais comuns de infecção relacionadas ao uso do cateter (SNYDMAN et al, 1982; COOPER; HOPKINS, 1985). Através da solução de continuidade resultante da inserção do cateter, o microorganismo migra ao longo do trajeto subcutâneo na bainha de fibrina que o circunda (RAAD et al, 1993).

Fatores de coagulação sanguínea como fibrinogênio e fibronectina interagem com o cateter intravenoso, desempenhando papel fundamental na fase inicial da aderência do fungo ao dispositivo, e a seguir, na colonização e infecção do hospedeiro. A aderência do fungo à superfície sólida é o primeiro passo na patogênese da infecção, pois o fungo se multiplica e elabora o glicocálice. Eventualmente, colônias de fungos em torno do glicocálice coalescem, formando uma estrutura denominada biofilme nas porções externa e interna do catéter (RAAD et al, 1993), o qual desempenha papel importante na colonização. Portanto, o biofilme é uma combinação de fatores do hospedeiro (ex: fibrina) e produtos do microorganismo (ex: glicocálice ou slime) (RAAD et al, 1993). As espécies de *Candida spp* têm habilidade de crescer como biofilme nos dispositivos médicos, o que contribui para a prevalência crescente da candidemia (DAVIS; WILSON; MITCHEL, 2000).

Atualmente, fungos como *Candida spp*, são responsáveis por até 20% das infecções sistêmicas associadas ao uso do cateter venoso central, o que é agravado nos pacientes que recebem alta concentração de glicose na alimentação intravenosa, por este composto participar da formação do glicocálice. Neste sentido, a sepse relacionada a cateter é uma das principais complicações da terapia com nutrição parenteral (BJORNSON et al, 1982).

4.2 EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO PARA CANDIDEMIA

A candidemia nosocomial vem ganhando destaque na saúde pública mundial, em diferentes grupos de pacientes, incluindo adultos e neonatos. Estudo do sistema de vigilância das infecções nosocomiais nos Estados Unidos incluindo 130.523 pacientes admitidos em 128 UTI no período de 1995 a 2004 demonstrou que a taxa global de candidemia por 1000 pacientes/dia admitidos na UTI foi de 1.53. A incidência anual de candidemia por 1000 pacientes/dia variou de acordo com o peso ao nascer, sendo maior quanto menor o peso. Os prematuros de extremo baixo peso (<1000g) apresentaram maior risco de candidemia com incidência de 2.68 por 1.000 pacientes dia (FRIDKIN et al, 2006). Corroborando tais achados, Kaufman et al (2006), demonstraram que cerca de 30 a 60% dos RN admitidos em UTI foram colonizados, e a taxa de colonização foi inversamente relacionada ao peso ao nascer e a idade gestacional que variou de 26 a 30 semanas de gestação. Os primeiros sítios colonizados foram a pele e o trato gastrintestinal e em seguida o trato respiratório. A mucosa oral foi afetada em 31,1% e a região perianal em 68.9% dos pacientes. Com seis semanas de vida, cerca de 2/3 dos neonatos de extremo baixo peso (<1000g) foram colonizados por *Candida spp*. (KAUFMAN et al., 2006).

Mahieu et al (2010) demonstraram que a candidíase vaginal materna e o parto vaginal foram fatores de risco para colonização neonatal, e de acordo com a gravidade da infecção, o número de sítios colonizados por *Candida spp* ao nascimento contribuiu para candidemia neonatal nosocomial, e a neutropenia precoce associada representou risco adicional. O dispositivo contra concepção intrauterino também foi considerado fator predisponente para o desenvolvimento de prematuridade e infecção fetal por *Candida spp* (ROQUÉ; ABDELHAK; YOUNG, 1999).

A maioria dos casos de candidíase disseminada é causada pela *Candida albicans*, a qual é encontrada como comensal na cavidade da orofaringe, no trato gastrintestinal e na vagina dos seres humanos. Quando ocorre alteração da flora normal da pele, alterações na

barreira mucocutânea ou na imunidade celular do hospedeiro a *Candida spp* é capaz de se apresentar como patógeno oportunista e causar infecção (NAGLIK; CHALLACOMBE; HUBE, 2003).

Blyth et al (2009) demonstraram diferenças nos fatores de risco para candidemia nos neonatos quando comparados às crianças e adultos. Nos primeiros, a prematuridade e a internação em UTI foram os principais fatores. Já a neutropenia e a malignidade hematológica foram significativamente mais frequentes nas crianças e o diabetes, doença renal, hemodiálise e cirurgia recente nos adultos.

Estudo conduzido no Brasil em 11 centros médicos de atenção terciária, demonstraram que a incidência de candidemia foi de 3.7 casos por 10.000 pacientes/dia (COLOMBO et al, 2006). Nucci et al (1998) realizaram amplo estudo no Brasil em seis hospitais terciários, sobre fatores de risco de óbito por candidiase nosocomial, envolvendo variáveis demográficas, clínicas e microbiológicas. Foram incluídos 145 pacientes com candidemia e os principais fatores de risco avaliados foram: idade do paciente, doença de base, sinais de infecção profunda, neutropenia, número de hemoculturas positivas, remoção do cateter venoso central, o agente etiológico da candidemia e o padrão de susceptibilidade à Anfotericina e a ausência de tratamento antifúngico. Prevaleram às espécies não albicans (63.4%) como causa de candidemia e na análise multivariada, idade maior, e a não remoção do cateter venoso central, foram os únicos fatores associados com risco aumentado de óbito.

A candidíase sistêmica acarreta significativa morbidade e mortalidade que variam de 13 a 50% em neonatos. Sempre que se realizam procedimentos invasivos com o objetivo de melhorar as condições de saúde do recém-nascido, principalmente dos prematuros de baixo peso e extremo baixo peso, aumenta o risco de candidemia e de candidíase invasiva ou disseminada aguda, a qual se manifesta quando os sítios viscerais são infectados como resultado da disseminação hematogênica (BECK-SAGUÉ et al, 1994; FRIDKIN et al, 2006; BLYTH et al, 2009).

O RN de muito baixo peso e extremo baixo peso passa a ser susceptível à infecção por *C.albicans* a partir do terceiro dia de vida, podendo ocorrer também sepses neonatal de início tardio. As taxas de infecção são inversamente relacionadas ao peso ao nascer e a idade gestacional. A *C.albicans* é a terceira causa de sepses de início tardio, seguindo *Staphylococcus Coagulase negativo* e *Staphylococcus aureus* (STOLL et al, 2002). Mudança recente na distribuição das espécies de *Candida spp* tem sido documentada em neonatos, com aumento da incidência das espécies de *Candida* não *albicans* causadoras de candidemia,

geralmente em fase mais tardia. Estas espécies quando comparadas à *Candida albicans* são mais prováveis de serem adquiridas no ambiente hospitalar, especificamente a partir das mãos do profissional da área da saúde. Dentre elas se destacam: *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, e *Candida Krusei*. No período neonatal, a *Candida parapsilosis* está presente em 1/3 das infecções sistêmicas, sendo considerada a segunda espécie mais isolada. As infecções por *C.parapsilosis* são menos graves quando comparadas com infecções por *C.albicans*, porém a mortalidade é semelhante (FRIDKIN et al, 2006; CLERIHEW et al, 2007).

A *Candida parapsilosis* é um importante patógeno humano emergente que tem aumentado dramaticamente em significância e prevalência nas últimas duas décadas, sendo considerado uma das principais causas da doença invasiva por *Candida spp*. Os indivíduos com maior risco de infecção grave são os neonatos e pacientes internados na UTI. As infecções por *C.parapsilosis* são especialmente associadas com alimentação parenteral, dispositivos protéticos e presença de cateteres centrais, assim como a disseminação nosocomial através das mãos dos profissionais da área da saúde. Os fatores envolvidos na patogênese da doença incluem secreção de enzimas hidrolíticas, adesão á prótese e formação de biofilme (TROFA; GÁCSER; NOSANCHUK, 2008).

Nos pacientes imunocomprometidos observou-se aumento da incidência de infecção sistêmica por *C. glabrata*, porém na série de casos publicados de candidemia neonatal esta espécie é incomum. Estudo retrospectivo de revisão de prontuários examinando aspectos epidemiológicos, apresentação clínica e a evolução da infecção neonatal por *C. glabrata*, comparando com outras espécies de *Candida* em pacientes internados em unidade de terapia intensiva em dois hospitais nos Estados Unidos durante sete anos, demonstrou que a infecção por *C. glabrata* ocorreu em neonatos com idade gestacional de 29.7 semanas. Já *C. albicans* foi de 26.6 semanas e *C. parapsilosis* de 27.3 semanas. O peso ao nascimento naqueles com *C. glabrata* foi 1442g, *C. albicans* de 931g e *C. parapsilosis* de 965g. Os pacientes que evoluíram com sepses por *C.glabrata* receberam mais antibióticos, porém a probabilidade de evoluírem com apnéia e trombocitopenia grave foi menor. Portanto, *C. glabrata* pode ser considerada patógeno nosocomial significativo no neonato (FAIRCHILD et al, 2002).

Um estudo objetivando identificar a via de transmissão de espécie única de *Candida spp* e as cepas das mães para seus filhos prematuros foi realizado cultura de fungos de espécimes provenientes das mães, obtidas antes do parto, e de espécimes provenientes dos RN que foram coletados em intervalos definidos. *Candida spp* foi identificada em 12 dos 19

espécimes coletados das mães e em 7 dos 21 espécimes de material coletado de recém-nascidos. Os 21 pares de mães e RN apresentaram cepas idênticas de *C. albicans*, a qual foi transmitida principalmente pela via vertical. Já *C. parapsilosis* colonizou outros RN e não deve ser responsabilizada pelo reservatório materno. A colonização com as espécies de *Candida spp* é um preditor independente de candidemia, porém a colonização sozinha não define quais pacientes desenvolverão fungemia e a candidemia é incomum no paciente que está livre de colonização por leveduras (WAGGONER-FOUNTAIN et al , 1996).

Apesar do conhecimento da importância de muitas espécies de *Candida spp* como patógenos humanos, sabe-se pouco sobre sua habilidade de sobrevivência em superfícies animadas e inanimadas. Na transmissão horizontal, resultante da exposição às superfícies contaminadas pelo fungo, foi demonstrado que *C. albicans* e *C. parapsilosis* podem sobreviver por três dias nas luvas e por até 14 dias nos tecidos e agulhas de aço inoxidável. Estudos reforçaram a possibilidade da colonização prévia por *C. parapsilosis*, ou a infecção de algum local do corpo humano poderá ser uma condição predisponente para subsequente disseminação hematogênica nos recém-nascidos graves (LUPETTI et al, 2002).

Estudos demonstraram que pacientes com infecção por *C.albicans* apresentam risco maior de antecedentes de monilíase oral e dermatite perinatal, quando comparados aqueles com infecção por *C.parapsilosis*, os que são mais prováveis de apresentar cateter vascular quando da cultura positiva para *Candida spp* (FAIX, 1992). Soma-se o fato que quando a colonização ocorre em múltiplos sítios a probabilidade da ocorrência de *C. albicans* é maior, quando comparada a *C. parapsilosis* (KAUFMAN et al., 2006).

A candidemia nos neonatos é associada ao uso prolongado de antibiótico, hiperalimentação, emulsão gordurosa intravenosa e entubação traqueal (WEESE-MAYER et al, 1987). Rowen et al (1994) demonstraram que a presença de *Candida spp* no aspirado endotraqueal de neonatos de muito baixo peso ao nascer com uma semana de vida, caracteriza o risco elevado de candidíase sistêmica neste grupo.

Contudo, poucos estudos avaliaram os fatores de risco para a colonização por *Candida spp* nos neonatos internados em UTI. Estudo de coorte multicêntrico realizado em seis UTI determinou os fatores de risco para colonização por *Candida spp*. Foram realizadas culturas do trato gastrointestinal semanalmente de todos os pacientes admitidos na UTI até a alta hospitalar e mensalmente das mãos dos profissionais da área da saúde. A prevalência da colonização por *Candida spp* foi de 23%, com 14% por *C. albicans*, 7% por *C. parapsilosis* e 3% por outras *Candida spp*. Revelou-se que o uso de cefalosporinas de terceira geração estava

associado à colonização por *C. albicans* ou *C. parapsilosis*. O uso de cateter venoso central e lipídios intravenosos foram fatores de risco para *C. albicans*, enquanto que o parto cesareano protegeu. O uso de bloqueadores H2 foi fator de risco independente para *C. parapsilosis*. Das 2.989 culturas de mãos dos profissionais da área da saúde, 5% foram positivas para *C. albicans* e 19% para *C. parapsilosis*. Portanto, é sugerido que os bloqueadores de H2, as cefalosporinas de terceira geração e alimentação enteral prolongada alteraram a flora do trato gastrointestinal facilitando a colonização (SAIMAN et al, 2001).

As leveduras podem ser introduzidas na corrente sanguínea a partir da ventilação mecânica, cateterização intravenosa ou por absorção direta do intestino. A última torna-se relevante quando o número de leveduras comensais no intestino excede o limite, que pode variar entre as espécies animais. Estudo prospectivo avaliando cultura de fezes coletadas duas vezes na semana, durante as primeiras seis semanas de vida de 40 RN de muito baixo peso apresentou densidade de 8×10^6 unidades formadoras de colônias nas fezes. A metade destes apresentaram sintomas gastrointestinais e 28,5% evoluíram para sepse entre uma a três semanas. Portanto, na doença invasiva o nível de colonização por *Candida spp* nas fezes é um fator relevante, pois quanto maior a densidade fúngica maior a possibilidade de penetração através das barreiras epiteliais do hospedeiro e posterior disseminação aos tecidos subjacentes e corrente sanguínea. Desse modo, os neonatos tornaram-se clinicamente mais vulneráveis a intolerância à alimentação, sangramentos nas fezes e evolução com candidemia (PAPPUKATIKANENI; RAO; BANISTER, 1990).

O uso de antibiótico de largo espectro é considerado importante fator de risco para evolução desfavorável da infecção por *Candida spp* por induzir crescimento exuberante deste patógeno no trato gastrintestinal, alterando o nicho ecológico, permitindo desta forma que as espécies de *Candida spp* sejam translocadas do lúmen intestinal para os capilares mesentéricos (WEESE-MAYER et al, 1987).

4.3 PREVENÇÃO DOS FATORES DE RISCO PARA CANDIDEMIA

Nos últimos anos vem sendo implantadas diversas medidas de prevenção da candidíase invasiva, como parte da política de controle da infecção hospitalar, como o uso criterioso dos antimicrobianos de largo espectro e a rápida remoção dos dispositivos infectados.

Estudos caracterizaram o benefício do uso profilático de fluconazol durante as seis primeiras semanas de vida objetivando reduzir a colonização fúngica e a infecção invasiva nos neonatos prematuros de muito baixo peso e extremo baixo peso (KAUFMAN et al., 2001; MANZONI et al., 2007). Como por exemplo, a pesquisa realizada por Kaufman et al (2001) avaliou a eficácia do uso fluconazol na prevenção de colonização fúngica e infecção invasiva de RN de extremo baixo peso demonstrando crescimento de isolados fúngicos no sangue, liquor e urina no grupo de pacientes que não recebeu fluconazol profilático e ausência de fungos naqueles que fizeram profilaxia com fluconazol. Neste mesmo estudo, a sensibilidade dos isolados fúngicos ao fluconazol não foi alterada e nenhum efeito adverso da terapia foi documentado. Concluindo-se que a profilaxia antifúngica com fluconazol reduziu a colonização e infecção invasiva por *Candida spp* em neonatos pesando menos de 1000g ao nascimento. Porém, o benefício da redução da mortalidade por este fungo ainda não está totalmente caracterizado (KAUFMAN et al, 2001).

As análises de revisão de pacientes com candidíase hematogênica demonstraram que a profilaxia com fluconazol evitou a infecção por *C.albicans* e *C. tropicalis* quando comparadas com outras espécies, porém ocorreu aumento significativo das infecções por *C.glabrata* e *C. Krusei*, havendo um desvio substancial da prevalência das espécies de *Candida spp* causadoras de candidíase hematogênica (FRIDKIN et al, 2006; ABI-SAID; ANAISSIE; UZUN, 1997).

Pesquisas experimentais e em seres humanos sugeriram que a preferência pelo fluconazol para profilaxia da infecção fúngica invasiva resulta da capacidade deste fármaco em reduzir a colonização em determinados sítios como a pele, trato gastrointestinal e trato respiratório devido seu maior acúmulo tecidual, quando comparada ao plasma (WALSH et al, 2000; WILDFEUER et al, 1994).

Segundo Kaufman (2010) o conhecimento da incidência da infecção invasiva por *Candida spp* e a mortalidade relacionada a este agente etiológico é fundamental para avaliar a epidemiologia da doença e a execução de intervenções efetivas, baseadas em evidências, as quais incluem a profilaxia antifúngica com fluconazol em dose adequada e remoção de fatores de risco, como o cateter venoso central. Neste sentido, o uso do fluconazol deve ser considerado em toda unidade de terapia intensiva nos neonatos com peso inferior a 1000g e ou 27 semanas de vida, pelo fato deste grupo apresentar alta mortalidade relacionada à infecção. As intervenções devem iniciar durante o pré-natal com o tratamento da candidíase vaginal, especialmente no trabalho de parto prematuro e suas complicações, conjuntamente

com políticas de restrição de uso das cefalosporinas de 3° e 4° geração, carbapenêmicos, antagonistas H2, inibidores de bomba de prótons e corticóide pós-natal. Ratificam-se os cuidados referentes aos cateteres ou sua remoção, a promoção da alimentação precoce e o aleitamento materno. Portanto, estratégias preventivas não farmacológicas devem ser enfatizadas incluindo higienização das mãos, uso apropriado, colocação e cuidados dos cateteres venosos centrais e uso prudente de terapia antimicrobiana.

4.4 PATOGENIA

Aproximadamente 50% dos indivíduos apresentam espécies do gênero *Candida spp* fazendo da sua flora normal, como comensais. O habitat natural é o trato gastrointestinal onde reside primariamente, a pele, áreas intertriginosas (como axila e virilha), cavidade orofaríngea, vagina e prepúcio dos não circuncidados (NAGLIK; CHALLACOMBE; HUBE, 2003).

O risco de candidemia nos neonatos resulta especialmente dos baixos níveis de IgG materno circulante em decorrência da perda da transferência transplacentária que ocorre durante o terceiro trimestre da gravidez. A pele e mucosa são frágeis principalmente dos prematuros, que associado aos procedimentos invasivos e a utilização de antibióticos de largo espectro levam ao aumento da densidade da colônias de *Candida spp* e conseqüentemente o risco de candidíase (LÓPEZ et al, 2003; BAILEY; KLIEGMAN; FANAROFF, 1984).

Para o estabelecimento do processo infeccioso nos neonatos é necessário um carreador que promoverá a penetração no organismo, através das barreiras epiteliais do hospedeiro, e posterior colonização. A transmissão ocorre por via vertical (mãe-filho) ou horizontal (WAGGONER-FOUNTAIN et al. 1996). Ressalte-se que mães com mastite por *Candida spp* também podem transmitir o patógeno através da amamentação para a mucosa oral do neonato, porém os RN alimentados com fórmulas apresentam maior incidência de colonização pelo fungo (HOPPE, 1997).

A imaturidade do sistema imune e a proteção parcial da pele do RN são os principais fatores relacionados à patogenia da infecção neonatal por *Candida spp*. Os prematuros com menos de um mês de vida apresentam pele fina e delicada que decompõe facilmente, contribuindo para o início precoce da infecção sistêmica por *Candida spp*. Acredita-se que a colonização por espécies fúngicas e posterior disseminação da infecção ocorra a partir da pele. Classicamente a infecção sistêmica por *Candida spp* nos neonatos prematuros ocorre

com uma idade média de um mês de vida (MELVILLE et al, 1996). A colonização por *Candida spp* na pele e no trato gastrointestinal do neonato é um passo importante na patogênese da doença invasiva. Portanto, procedimentos que melhorem a função protetora pele como a redução do tempo de ventilação mecânica ou o acesso venoso ou arterial profundo, poderão reduzir o risco de disseminação sistêmica nos neonatos prematuros (ROWEN et al, 1995; BENDEL, 2003; WEESE-MAYER et al, 1987).

A colonização antecede a candidemia, sendo fator de risco independente para o seu desenvolvimento. Métodos de genotipagem apresentam similaridade entre cepas colonizantes e infectantes; tornando assim a fonte endógena a origem provável, embora a fonte exógena como a nutrição parenteral, seja também descrita (VERDUYN; MEIS; VOSS, 1999).

A *C. albicans* tem pequena virulência pela sua capacidade como comensal de manter-se em equilíbrio com o ser humano e outros animais. Por causa do desequilíbrio da microbiota, quebra da barreira cutâneo-mucosa, ou defeito na imunidade celular do hospedeiro a *C. albicans* é capaz de causar infecções oportunistas (NAGLIK; CHALLACOMBE; HUBE, 2003).

A levedura produz in vitro proteinases extracelulares, fosfolipases, lipases, enzimas hidrolíticas e adesinas. As cepas mutantes com deficiência de proteases são menos virulentas que aquelas selvagens. Em modelos animais, as cepas com fosfolipases apresentaram maior habilidade para cruzar a barreira da mucosa gástrica e invadir rins e fígado (NAGLIK; CHALLACOMBE; HUBE, 2003; ODDS, 1988; CALDERONE; GOW, 2002; SUNDSTROM; BALISH; ALLEN, 2002). Os constituintes da parede celular nas espécies podem induzir resposta imune celular e humoral no hospedeiro. As proteinases extracelulares da *C.albicans* desencadeiam resposta imune localizada e sistêmica (NAGLIK; CHALLACOMBE; HUBE, 2003). A resposta imune mediada é fundamental na defesa do hospedeiro, fato caracterizado pela maior prevalência de infecções nos indivíduos com resposta do sistema imune celular comprometida, apesar de que os mecanismos envolvidos na indução de resposta imune ainda não tenham sido totalmente elucidados (MENCACCI et al., 1998).

A resposta humoral é controversa em prevenir a progressão da doença (CASADEVALL et al., 1998). Porém, anticorpos IgG específicos contra a manana acionam tanto a via clássica como alternativa do complemento. Estes anticorpos IgG anti-manana exercem papel regulatório importante na interação entre o sistema complemento do hospedeiro e a *C. albicans* (ZHANG; KOZEL, 1998).

4.5 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Em neonatos o tipo e a gravidade da infecção por *Candida spp* sofrem influência dos fatores de risco do hospedeiro como a prematuridade e procedimentos invasivos que são realizados durante sua internação (BECK-SAGUÉ; JARVIS, 1993; STOLL et al., 2002).

Neonatos que apresentam condições oriundas da prematuridade como duto arterioso patente, ventilação mecânica prolongada, acesso intravascular prolongado, displasia broncopulmonar e enterocolite necrotizante em conjunto com permanência prolongada na unidade de terapia intensiva, estão associadas com taxa aumentada de sepSES de início tardio. Eles são mais prováveis de ir a óbito, principalmente quando infectados por organismos gram negativos ou fungos do que aqueles neonatos que não estão com infecção de corrente sanguínea comprovada (STOLL et al., 2002).

O espectro clínico das infecções por *Candida spp* se expressa na forma de candidíase mucocutânea que inclui candidíase de orofaringe, dermatite de fralda, dermatite fúngica invasiva e candidíase neonatal; como candidíase sistêmica que pode progredir para falência de múltiplos órgãos ou ainda como infecção aguda invasiva na forma de meningite, endocardite, peritonite, artrite séptica, osteomielite, infecção do trato urinário e endoftalmite (BALEY: KLIEGMAN; FANAROFF, 1984; PAPPAS et al, 2009).

A perfuração intestinal espontânea tem sido cada vez mais relatada em RN de muito baixo peso ao nascer, embora seja ainda menos comum que a enterocolite necrotizante. Cerca de 1/3 dos casos está associada à candidíase sistêmica. Quando comparada a enterocolite necrotizante, observa-se que os neonatos são menores e nascem mais prematuramente, bem como manifestam início precoce da doença com hipotensão, leucocitose, descoloração abdominal azul e aparente ausência de gás no Rx de abdome (ADDERSON; PAPPIN; PAIVA, 1998).

Nos prematuros com candidíase congênita cutânea e dermatite fúngica invasiva há risco elevado de candidemia. Portanto, o envolvimento da pele pode ser visto como sinal de doença sistêmica, sendo necessária atenção rigorosa nestes pacientes, e indispensável culturas de sangue, urina e líquido, bem como, biópsia de pele com isolamento ou identificação histológica do organismo quando necessário (ROWEN, 2003; BENDEL, 2003).

A candidíase congênita cutânea é rara, sendo adquirida por via ascendente ou durante o parto de grávida com vulvovaginite. As lesões cutâneas aparecem ao nascimento ou após poucas horas de vida. É autolimitada, embora os prematuros possam apresentar risco de

disseminação sistêmica. Muitos neonatos apresentam desconforto respiratório ou sinais clínicos de sepses durante os primeiros dois dias de vida (SANTOS et al, 1991). Nestes casos e quando os RN pesam mais de 1000g a apresentação mais comum da candidíase congênita cutânea é a erupção generalizada de máculas eritematosas, pápulas e ou pústulas que muitas vezes podem evoluir para vesículas e bolhas. Já os neonatos com peso inferior a 1000g apresentam descamação disseminada e ou dermatite erosiva com risco maior de infecção sistêmica por *Candida* spp e óbito, quando comparados aqueles que pesam mais de 1000g.

A terapia antifúngica sistêmica é recomendada para neonatos que apresentam dermatite atribuída a *Candida* spp semelhante à queimaduras e a todos neonatos com desconforto respiratório no período neonatal imediato e ou sinais laboratoriais de sepses como contagem elevada de leucócitos, com aumento das formas imaturas ou hiperglicemia persistente e glicosúria (ROWEN; ATKINS; LEVY, 1995; DARMSTADT; DINULOS; MILLER, 2000).

A dermatite fúngica invasiva ocorre tipicamente em prematuros com extremo baixo peso e está associada com o parto vaginal, administração de corticóide e hiperglicemia. Ocorre nas primeiras duas semanas de vida. As lesões podem ser máculas, pápulas, vesículas ou pústulas localizadas em áreas intertriginosas da pele; geralmente envolve áreas do abdômem ou a parte posterior do tórax. Disseminação da infecção para a corrente sanguínea é comum (ROWEN, 2003).

A monilíase oral e a dermatite de fralda ocorrem em qualquer idade gestacional ou peso ao nascer. Foi demonstrado que a *C.albicans* prevalece como agente etiológico nos casos de monilíase oral com manifestações clínicas evidentes a partir da segunda semana de vida. A asfixia ao nascimento é o mais importante evento perinatal associado (GUPTA et al, 1996).

A candidíase sistêmica pode ocorrer em qualquer momento da infância e resulta da disseminação da infecção através da corrente sanguínea, acarretando infecção de múltiplos órgãos. Em geral assemelha-se a um quadro de sepses bacteriana. Os sintomas são intolerância alimentar, hiperbilirrubinemia, rash eritematoso, desconforto respiratório, distensão abdominal, apnéia, letargia, candidúria, instabilidade de temperatura, hipotensão, hiperglicemia e trombocitopenia. Nos casos graves ocorre insuficiência cardiorrespiratória com falência de múltiplos órgãos e evolui com prognóstico desfavorável (BENDEL, 2006; BALEY; KLIEGMAN; FANAROFF, 1984). A trombocitopenia grave (<50.000 plaquetas) poderá ser um indicador útil de candidíase sistêmica nos neonatos de extremo baixo peso (DYKE; OTT, 1993).

A infecção do sistema nervoso central é comum nos neonatos com candidíase sistêmica. A meningite por *Candida spp* é uma complicação da candidíase sistêmica nos neonatos prematuros e as características clínicas iniciais são indistinguíveis de outras causas de infecção sistêmica em prematuros sendo que os parâmetros liquóricos normais não excluem meningite (FERNANDEZ et al, 2000).

Estudo retrospectivo de 10 anos de 106 casos de candidíase sistêmica em neonatos objetivou definir a incidência, características clínicas, encontros laboratoriais, tratamento e resultado de meningite por *Candida spp*. Ocorreram 23 casos de meningite com idade gestacional ao nascimento de 26 semanas, com peso médio ao nascimento de 820g e média de 8 dias do início dos sintomas. As manifestações clínicas foram graves e comumente manifestadas por descompensação respiratória. Na análise liquórica a pleocitose foi inconsistente, porém a hipoglicorraquia foi comum, com coloração pelo gram negativa e isolamento de *Candida spp* em 17 neonatos (74%). Todos os neonatos foram tratados com Anfotericina B (dose acumulada de 30mg/kg) e em 5 neonatos associaram a fluocitosina. Início precoce com Anfotericina B como monoterapia apresentou excelente resultado (FERNANDEZ et al, 2000).

Infecção do trato urinário é frequentemente associada com candidemia em RN de alto risco. Um estudo retrospectivo conduzido em uma UTI neonatal durante um período de 6 anos revelou que *Candida spp* foi o patógeno identificado em 42% das infecções do trato urinário e significativamente ocorreu mais precocemente que a infecção do trato urinário causado por bactéria. Se observou também candidemia associada com infecção do trato urinário por *Candida spp* em 52% dos casos e bacteremia associada à infecção do trato urinário por bactéria em 8% dos casos (PHILLIPS; KARLOWICZ, 1997).

O diagnóstico de infecção sistêmica por *Candida spp* pode ser retardado devido à inabilidade de consistentemente recuperar o fungo do sangue, líquido ou urina. Os neonatologistas que cuidam de RN de muito baixo peso e extremo baixo peso devem estar conscientes da suspeita clínica e recorrer a retinoscopia e ou biópsia de tecido no paciente em estado crítico. A infecção fúngica disseminada diagnosticada através da autópsia está presente numa idade mais precoce com um início mais agudo de infecção e com menos fatores predisponentes reconhecidos (BALEY; KLIEGMAN; FANAROFF, 1984).

Neonatos que têm cateter central inserido por mais de 7 dias correm risco de desenvolverem infecção por *Candida spp* relacionada a cateter que é definida como infecção do cateter sem disseminação do fungo ou envolvimento de múltiplos órgãos. Porém, o cateter uma vez infectado é considerado a principal causa e fator de risco para disseminação da doença (BUTLER; BAKER, 1988). Um trombo infectado pode se instalar na ponta do cateter podendo consumir plaquetas e atuar como fonte de êmbolos sépticos (BENDEL, 2006).

Nos neonatos a infecção focal invasiva, ou seja, a disseminação visceral ocorre em decorrência da disseminação hematogênica do fungo para órgãos específicos como sistema nervoso central, olhos, coração e rins e devem ser investigados através de exames laboratoriais e de imagem. Qualquer órgão pode ser acometido, porém os sítios mais comuns são os acima citados (BUTLER; BAKER, 1988). Análise do líquido e cultura concomitante com oftalmoscopia indireta devem ser realizadas em todo recém-nascido suspeito de ter candidíase sistêmica (CHEN, 1994).

Um estudo de revisão de 10 anos analisou prontuários de 86 neonatos com candidemia conduzido com o objetivo de identificar a frequência de envolvimento oftalmológico, cardíaco e visceral. Cerca de 67 pacientes foram submetidos ao exame oftalmoscópico indireto detectando-se alterações na retina em 4. Anormalidades abdominais pelo ultrasonografia foram detectadas em 5 dos 65 pacientes examinados e o ecocardiograma com a presença de vegetação ou trombo em 11 dos 72 pacientes examinados. Os RN com candidemia persistente por 5 dias ou mais eram mais prováveis de demonstrar anormalidade oftalmológica, cardíaca ou renal do que aqueles com duração mais curta da fungemia. Como os fatores de risco para candidemia são sinalizadores inadequados dessas complicações é necessário a avaliação de todos os neonatos com candidemia (NOYOLA, 2001).

Os achados oftalmológicos clássicos são lesões brancas brilhantes infiltradas focais de bordos irregulares localizadas na retina e quando ocorre extensão para o vítreo a lesões se apresentam como lesões algodinosas lembrando bolas de neve (BALEY; ANNABLE; KLIEGMAN, 1981).

Deve ser obrigatória a avaliação oftalmológica dos neonatos com candidemia comprovada ou sob suspeita, pois estes podem não apresentar sinais e sintomas de endoftalmite, que pode comprometer a visão. A endoftalmite por *Candida spp* envolve a retina e a coróide, cujos achados oftalmológicos clássicos traduzem-se por lesões brancas brilhantes infiltradas focais de bordos irregulares na retina e quando ocorre extensão para o

vítreo se apresentam como lesões algodonosas semelhantes a bolas de neve. Em prematuros a incidência da infecção varia de 6 a 50%. Com o tratamento adequado a evolução das lesões é satisfatória, apesar da necessidade de um seguimento clínico (NOYOLA et al, 2001; CHEN, 1994; BALEY; ANNABLE; KLIEGMAN, 1981).

4.6 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Tanto de modo específico, como inespecífico, há dificuldades no diagnóstico laboratorial da candidemia. Não existe um resultado de hemograma patognomônico da presença de *Candida spp* na corrente sanguínea, porém estudos demonstram que a trombocitopenia grave e a hiperglicemia mantida sinalizam infecção sistêmica por *Candida spp* em neonatos de extremo baixo-peso ao nascer (DYKE; OTT, 1993). Estudos realizados no passado revelaram que a sensibilidade das hemoculturas foi somente de 50% em pacientes que apresentavam na autópsia candidiase disseminada (BODEY, 1966; HART; RUSSELL; REMINGTON, 1969).

A hemocultura apresenta baixa sensibilidade sendo necessário solicitar várias hemoculturas para melhorar o rendimento. O tempo necessário para que ocorra crescimento de fungo é de 3 a 4 dias e mais 1 a 2 dias para a identificação do fungo. Modernas técnicas de cultura de sangue melhoraram a positividade na detecção de leveduras. O meio de cultura utilizado no sistema de BACTEC e BactiAlert aumentou o crescimento de leveduras (WILSON et al, 1993; MUNOZ, et al, 1990). Devido a importância da detecção de candidemia na corrente sanguínea o sistema de BACTEC e BactiAlert tem reduzido o período de incubação previamente estabelecido de 4 semanas para 7 a 14 dias (MUNOZ, et al, 1990).

Em decorrência da importância em se diagnosticar candidemia foi realizado um estudo retrospectivo comparando a eficiência do sistema vacutainer convencional e o sistema NR BACTEC. Durante a primeira semana de incubação o sistema vacutainer detectou 56,1% de candidemia e o sistema BACTEC NR detectou 93,6% (MUNOZ, et al, 1990).

Devido à gravidade e urgência no tratamento da candidemia são necessários exames mais sensíveis e mais rápidos. Nova técnica tem sido colocada em prática em que se faz a coloração da amostra de sangue da cultura positiva para levedura utilizando ácido nucléico peptídeo fluorescente em hibridização *in situ* identificando-se *C. albicans* e *C. glabrata* dentro de horas. É um teste rápido de 2 cores para detecção de *Candida albicans* e *C. glabrata*. A célula fixada verde fluorescente é a *C. albicans* e vermelha fluorescente e a *C.*

glabrata. Os resultados são avaliados com menos de 3 horas depois que a cultura sinaliza crescimento de levedura. Este teste rápido ajuda na seleção do antifúngico inicial levando à melhores resultados, sendo útil em direcionar a terapia antifúngica apropriada (GHERNA; MERZ, 2009; SHEPARD et al, 2008).

Para detectar candidemia nas últimas décadas esforços estão sendo feitos com a finalidade de desenvolver métodos de diagnóstico que não sejam através de cultura. O teste mais promissor é o teste do antígeno baseado na detecção de beta-D-glucana presente na parede celular de muitos fungos, portanto não é específico para *Candida spp* (ODABASI et al., 2004).

Realizou-se um estudo com o teste de detecção da beta-D-glucana como complemento de diagnóstico de infecção fúngica invasiva coletando-se amostras de sangue de 283 indivíduos ou com leucemia mielóide aguda ou síndrome mielodisplásica que estavam recebendo profilaxia antifúngica. Nos pacientes com infecção fúngica invasiva provável ou confirmada no mínimo uma amostra sanguínea foi positiva para beta-D-glucana em torno de 10 dias antes do diagnóstico clínico. As infecções fúngicas invasivas incluíram candidíase, fusariose, aspergilose e trichosporonosis. Um beta-D-glucana ausente teve um valor preditivo negativo de 100% e a especificidade do teste foi de 90% para um resultado de teste positivo único e igual ou superior a 96% para dois resultados positivos seqüenciais. Portanto, o teste beta-D-glucana é altamente sensível e específico como complemento diagnóstico para infecção fúngica invasiva (ODABASI et al, 2004).

Um estudo demonstrou a presença da infecção do biofilme por *Candida spp* com as três espécies (*C. albicans*, *C. glabrata* e *C. parapsilosis*). As células de biofilme secretaram maior quantidade de Beta-1,3 glucana e o papel potencial desse estudo foi determinar se o biofilme relacionado à *Candida spp* exercia um papel na persistência da candidemia associada à infecção do cateter venoso central. Assim ocorreu uma maior habilidade de se identificar o biofilme que estava levando ao desenvolvimento da infecção antes que o cateter fosse sacado evitando a remoção indevida de um número substancial de dispositivos. Os autores utilizaram como valor de cut-off 60 picogramas/ml sendo o valor preditivo positivo de 70% e como valor preditivo negativo 98%. Portanto o polissacarídeo secretado Beta-1,3 glucana poderá servir como uma pista útil para o diagnóstico de biofilme por *Candida spp* e infecção associada ao dispositivo (NETT et al, 2007).

A reação em cadeia de polimerase (PCR) para o diagnóstico de candidemia tem sensibilidade próxima da hemocultura, porém ainda não são avaliados comercialmente (McMULLAN et al, 2008).

4.7 TRATAMENTO

A forma de apresentação clínica da infecção por *Candida spp* é que define qual o melhor manejo terapêutico da infecção fúngica. Quando ocorre candidemia deve-se detectar a fonte da fungemia como, por exemplo, cateter venoso central ou cateter vesical e iniciar imediatamente antifúngico sistêmico (PAPPAS et al, 2009; MERMEL et al, 2009; Garey et al; 2006).

A remoção dos dispositivos médicos está associada à diminuição na taxa de mortalidade. Um estudo retrospectivo conduzido em 104 neonatos internados na UTI com infecção de corrente sanguínea por *Candida spp* confirmada demonstrou que quanto mais precoce era retirado o cateter venoso central a partir do momento que era detectada a candidemia menor era a taxa de mortalidade, revelando 0% de mortalidade comparada a 39% dos que mantinham o cateter venoso central. E a duração da candidemia foi de três dias naqueles que retiravam precocemente o cateter venoso central comparado com seis dias naqueles que retiravam mais tardiamente este dispositivo. Portanto, a não remoção precoce do cateter venoso central a partir do momento que a candidemia foi detectada evoluiu com aumento significativo da mortalidade na candidemia por *C. albicans* e ocorreu uma duração prolongada da candidemia independentemente da espécie de *Candida* (KARLOWICZ et al, 2000).

Uma vez que espécies de *Candida* são isoladas deve ser realizado o teste de susceptibilidade para os antifúngicos utilizados objetivando um tratamento efetivo (DISMUKES, 2006; ROWEN; TATE, 1998)

Várias classes de antifúngicos podem ser utilizadas para o tratamento de candidemia neonatal. São elas (DISMUKES, 2006; ROWEN; TATE, 1998):

Triazoles - Fluconazol é o mais utilizado; **Poliênicos** - Anfotericina B desoxicolato é o antifúngico mais comumente usado na infecção de corrente sanguínea por *Candida spp*; **Análogo de nucleosídeos** - A fluocitosina é mais utilizada quando em conjunto com Anfotericina B; **Equinocandinas** - vêm sendo utilizadas na terapia de pacientes com

infecção por espécies de *Candida spp* que são intrinsecamente resistentes ou refratárias ao tratamento com Anfotericina B desoxicolato.

A anfotericina B é a primeira droga de escolha para o tratamento de neonatos suspeitos de ter uma infecção fúngica invasiva (PAPPAS et al, 2009). É o tratamento padrão para infecções fúngicas invasivas prováveis ou documentadas graves ameaçadoras á vida (DANESHMEND; WARNOCK, 2007). Anfotericina B exerce seu efeito antifúngico por ruptura da síntese da parede antifúngica, através da ligação ao principal componente da parede fúngica que é o ergosterol causando perda e morte celular. Anfotericina B pode exercer ação fungicida ou fungistática dependendo da concentração da droga e da sensibilidade do patógeno.

No tratamento da infecção fúngica sistêmica neonatal por *Candida spp* o antifúngico mais utilizado é a Anfotericina B e a maioria de espécies de *Candida* são sensíveis ao tratamento com Anfotericina B (American Academy of Pediatrics, 2009). Entretanto, *C. lusitanea* é intrinsecamente resistente a Anfotericina B e a *C. glabrata* e *C. krusei* podem ser refratárias a este tratamento. A dose recomendada para a Anfotericina B desoxicolato varia de 0.5 a 1.5mg/kg/dia

Quando ocorre candidemia associada a cateter que não evolui com doença disseminada é preconizado o tratamento com Anfotericina B com dose acumulada de 10 a 15mg/kg em conjunto com a remoção do cateter (BUTLER; RENCH; BAKER, 1990).

Em pacientes com função renal alterada a dose de Anfotericina B deve ser ajustada. Porém sua ação nefrotóxica assim como outros efeitos adversos como febre e flebite durante administração do antifúngico são menores em neonatos quando comparados a crianças maiores e adultos (BENDEL, 2006).

O tratamento da candidemia neonatal sem evolução para infecção focal complicada é de no mínimo 14 dias depois que a última hemocultura torna-se estéril associada à remoção cirúrgica do foco. A coleta da hemocultura deve ser diária (PAPPAS et al, 2009).

Sabe-se que a infecção sistêmica por fungo ocorre em 2 a 4.5% de neonatos com muito baixo peso (1500g<) e a evolução para o óbito ocorre em 25 a 54% dos casos. A *Candida spp* é o patógeno principal e anfotericina B é o tratamento de escolha. Com o objetivo de reduzir seus efeitos colaterais a formulação de anfotericina B encapsulada em lipossomas (Anfotericina B lipossomal) foi introduzida recentemente para tratamento de infecção fúngica invasiva, porém seu papel no tratamento da população pediátrica e de

neonatos é pouco conhecido. É utilizada para pacientes que são refratários ou intolerantes a terapia antifúngica convencional. Na prática é indicada a todo paciente que desenvolve intolerância durante a infusão da droga ou insuficiência renal em vigência da administração da dose padrão de Anf B desoxicolato recomendada. Essa formulação lipossomal libera altas doses da medicação com baixos níveis de toxicidade, porém não demonstra superioridade à Anfotericina B desoxicolato quando é utilizada em neonatos (WALSH et al, 1999; WEITKAMP et al, 1998).

Os antifúngicos azoles exercem sua função inibindo a enzima lanosterol 14- alfa-dimetilase dependente do sistema citocromo P- 450. Essa enzima é necessária para conversão do lanosterol para ergosterol, que é componente vital da membrana celular do fungo (ZONIOS; BENNETT, 2008). Quando ocorre ruptura na biosíntese do ergosterol produz dano à membrana celular por aumentar sua permeabilidade resultando em lise celular e morte (ZONIOS; BENNETT, 2008).

O fluconazol é seguro e efetivo no tratamento da infecção sistêmica por *Candida spp* em neonatos. Tem menos efeitos colaterais que a Anfotericina B sendo mais conveniente o seu uso. Os triazoles são considerados fungistáticos para a *Candida spp*. (WAINER et al., 1997; WENZL et al., 1998). O fluconazol é utilizado por via endovenosa e oral e essas preparações têm excelente penetração tecidual incluindo liquor e fluido ocular. Dados farmacocinéticos indicam que um intervalo de dose mais longo é necessário em neonatos, pois o fluconazol é excretado pelos rins e o neonato tem baixa taxa de filtração glomerular. O intervalo de dose diminui com o aumento da idade pós natal e com aumento da taxa de filtração glomerular (SAXÉN; HOPPU; POHJAVUORI, 1993; WENZEL et al, 1998; Garey et al, 2006).

A flucytosina(5-FC) é um agente antifúngico que foi desenvolvido em 1957 e exerce seu efeito por interferir na síntese de proteínas e de DNA (POLAK; SCHOLER, 1975; DODDS; DREW, 2000). É transportada para dentro do fungo susceptível pela citosina permease. Então é deaminada para 5- fluoracil (5FU) pela citosina deaminase. Em seguida a incorporação dentro do DNA a 5- FU é convertida através da 5- fluorouridine monofosfato e 5-fluoroudine difosfato em 5- fluoroudine trifosfato que é incorporado dentro do RNA do fungo, assim rompendo o pool de aminoácidos e impedindo a síntese protéica (POLAK; SCHOLER, 1975). Apresenta um efeito pós antifúngico prolongado de até 4 horas e tem espectro limitado de atividade antifúngica sendo efetiva no tratamento da *Candida spp* e de *Criptococo* (DODDS; DREW; 2000). É utilizada associada a Anfotericina B desenvolvendo

efeito sinérgico e devido a penetração excelente no sistema nervoso central é aplicada, principalmente na infecção do sistema nervoso central por *Candida spp.* A forma de apresentação é enteral na dose de 50 a 150mg/kg/dia de 6/6 horas, limitando o seu uso em pacientes graves (BALEY et al, 1990).

As equinocandinas atuam impedindo que haja formação do principal componente da parede da célula fúngica que é o polímero de glucana através da inibição do complexo enzimático sintetase 1.3 beta-D-glucana. Trabalhos realizados em neonatos demonstram que ela pode ser eficaz no tratamento de candidemia refratária a terapia antifúngica convencional (NATARAJAN et al, 2005; PAPPAS et al, 2009). Como esse complexo enzimático não é encontrado nos mamíferos essa droga apresenta menos efeitos colaterais, sendo mais bem tolerada pelo paciente (NATARAJAN et al, 2005; PAPPAS et al, 2009).

Existe no momento em estudo 3 equinocandinas que são a caspofungina, anidulafungina e micafungina e tem sido efetivas e seguras em adultos, porém em neonatos os dados ainda são limitados (NATARAJAN et al., 2005). Foi realizado um estudo retrospectivo de 13 neonatos com candidemia refratária ao tratamento antifúngico com Anfotericina B e ou Fluconazol ou fluocitosina e que foi utilizada a Caspofungina. Eram 12 neonatos prematuros com idade gestacional de 24 a 28 semanas e 1 neonato à termo e com uma média de peso ao nascer de 800 gramas. A candidemia encontrada foi de *C. albicans* em 5 pacientes, *C. tropicalis* em 6 pacientes, *C. albicans* e *C. parapsilosis* em 1 paciente e *C. tropicalis* em 1 paciente. Devido a persistência da candidemia, foi iniciada a caspofungina depois de 6 a 30 dias de terapia antifúngica convencional. E com uma média de 72 horas de uso ocorreu esterilização do sangue. Posteriormente, 3 pacientes apresentaram um segundo episódio de candidemia e 7 pacientes foram a óbito. Os efeitos colaterais apresentados foram tromboflebite que ocorreu em 1 paciente, hipocalcemia em 2 pacientes e elevação das enzimas hepáticas em 4 pacientes. Essa droga continua sendo investigada em neonatos para uma maior segurança (NATARAJAN et al, 2005).

Outro estudo foi conduzido em uma população de 10 neonatos sendo 1 neonato à termo e 9 prematuros com candidiase invasiva. A *C. albicans* foi isolada em 4 pacientes, *C. parapsilosis* em 3 pacientes, *C. tropicalis* em 2 pacientes e *C. glabrata* em 1 paciente. Foi iniciada a Anfotericina B desoxicolato, porém a hemocultura permaneceu positiva em todos os pacientes entre o 13º dia ao 49º dia do antifúngico. Um paciente evoluiu com meningite e bola fúngica na loja renal, outro evoluiu com endocardite fúngica, e outro com hipocalcemia refratária a suplementação de potássio. Dois pacientes com *C. albicans* foram resistentes ao

fluconazol e todas as espécies de *Candida* não albicans foram resistentes ao fluconazol. O paciente com *C. glabrata* foi resistente a Anfotericina B desoxicolato. Assim foi suspensa a Anfotericina B desoxicolato e iniciada a Caspofungina em todos os neonatos na dose de 1mg/kg/dia por 2 dias seguido por 2.0mg/kg/dia. Todas as hemoculturas negativaram depois de 3 a 7 dias de terapêutica medicamentosa, com desaparecimento da vegetação e da bola fúngica. A função renal e hepática não alterou durante administração da dose máxima de Caspofungina. Essa droga foi efetiva, bem tolerada e segura como terapia alternativa para candidíase progressiva e persistente de neonatos que foram não responsivos ou intolerantes a Anfotericina B desoxicolato (ODIO et al, 2004).

A micafungina tem atividade potente contra *Candida spp.* Um estudo foi realizado para determinar a segurança e a farmacocinética da micafungina em neonatos prematuros. Foi utilizada a micafungina intravenosa nas doses de 0.75mg/kg/dia, 1.5mg/kg/dia e 3.0mg/kg/dia em 18 prematuros que pesavam acima de 1000g com 6 pacientes de cada grupo. Porém, 5 neonatos foram inseridos no estudo com peso entre 500g e 1000g. A idade gestacional foi em média de 26 semanas e apresentavam doença de base associada como sepses, pneumonia e outras infecções causadas por *Candida* ou outras espécies. Os prematuros acima de 1000g apresentaram em vigência do uso de micafungina uma menor meia vida em torno de 8 horas e mais rápida taxa de clearance renal quando se comparou com os dados publicados em crianças e adultos. As doses utilizadas foram bem toleradas em prematuros acima de 1000g. Não houve evento adverso relacionado à droga, porém a dose da droga precisa ser modificada em neonatos (HERESI et al, 2006).

A meningoencefalite é uma complicação freqüente da candidíase disseminada e a micafungina através de modelos pré-clínicos parece exercer ação no sistema nervoso central, porém doses elevadas são necessárias. Um estudo aprofundou a segurança e a farmacocinética avaliando 47 neonatos com diagnóstico presuntivo ou comprovado de candidíase disseminada. A dose máxima utilizada foi até 15mg/kg e foi segura. Em 83% dos pacientes houve um declínio máximo da carga fúngica dentro do sistema nervoso central (SNC) na dose de 10mg/kg (HOPE et al, 2010).

As equinocandinas no tratamento da candidemia neonatal são uma promessa, porém mais dados em relação a sua segurança, eficácia e a posologia são importantes para que possa ser recomendada com total segurança.

4.8 MORTALIDADE PARA CANDIDEMIA NEONATAL

A prematuridade é definida quando o nascimento ocorre antes de 37 semanas de gestação. Os neonatos que nascem com 25 semanas de gestação ou menos tem uma taxa de mortalidade maior em torno de 50% e quando sobrevivem há um risco maior de comprometimento grave (MATHEWS; MACDORMAN, 2008). Aproximadamente 80% dos partos prematuros ocorrem espontaneamente como resultado do trabalho de parto prematuro (50%), ou por ruptura prematura das membranas (30%). A intervenção por problemas maternos ou fetais é responsável por 20% dos casos. A taxa de mortalidade entre neonatos prematuros aumenta com aumento da imaturidade, isto é, pelo menor peso ao nascer e menor idade gestacional. Esses neonatos com menor peso ao nascer e menor idade gestacional tem um impacto maior na mortalidade infantil porque eles apresentam um risco maior de morte (MATHEWS; MACDORMAN, 2008).

Fatores de risco para morte ou deficiência neurosensorial graves em neonatos com extremo baixo peso (<1000g) inclui a broncodisplasia pulmonar, injúria cerebral, retinopatia grave da prematuridade e infecção (ex: meningite, enterocolite necrotizante, sepses). A infecção é uma das causas que leva ao trabalho de parto prematuro e a prematuridade (BASSLER et al, 2009). Estudos mostram com evidencia a disseminação nosocomial de *Candida spp* causando infecção de corrente sanguínea na unidades de cuidados intensivo neonatal, principalmente em neonatos de muito baixo peso e extremo baixo peso (FRIDKIN et al, 2006).

A candidíase neonatal invasiva que é complicada por fungemia persistente e candidíase invasiva refratária está aumentando em decorrência da prevalência elevada de espécies de *Candida* não albicans que freqüentemente são resistentes ao fluconazol e a Anfotericina B. Isso contribui para uma permanência hospitalar prolongada aumentando a morbidade e mortalidade (ODIO et al., 2004).

Kossoff et al (1998) demonstrou durante período de 15 anos aumento de 11 vezes na taxa de candidemia na UTI neonatal. Quando a morte ocorria dentro de 3 dias do diagnóstico de candidemia esta infecção oportunista contribuía para mortalidade. Ocorreu um deslocamento da prevalência, da espécie albicans para espécie parapsilosis, porém a taxa de letalidade foi maior pela *Candida albicans*.

5. MÉTODO

5.1 ÁREA DE ESTUDO

A pesquisa foi realizada na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA), hospital de referência materno-infantil no estado, com material referente ao setor da Neonatologia, que compreende: a Unidade de Terapia Intensiva (UTI) Neonatal, a qual se divide em duas UTI Neonatal 1 e UTI Neonatal 2; Unidade de Cuidados Intermediários que se divide em Cuidados Intermediários (CI), Sala de transição (ST), Outras afecções (OA), Semi-Intensiva (SI) e Mãe Canguru (MC).

5.2 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo obedeceu todos os preceitos da Declaração de Helsinque e do Código de Nuremberg, respeitadas as Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Res. CNS 196/96) do Conselho Nacional de Saúde após aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FSCMPA através de seu gerente de pesquisa, e pelo orientador (ANEXO A). Os protocolos de pesquisa foram identificados por meio do número de registro de internação de cada paciente. As variáveis foram analisadas em conjunto com as de outros pacientes, não sendo divulgada qualquer informação que pudesse levar a sua identificação. Todos os protocolos de pesquisa serão incinerados cinco anos após o término do estudo.

5.3 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de delineamento de “nested-case control” (caso controle aninhado) para o estudo dos fatores de risco associados à mortalidade e tipo caso-controle para análise da letalidade atribuída, com coleta retrospectiva

5.4 AMOSTRA

A amostra foi do tipo de conveniência, envolvendo prontuários dos setores descritos, selecionados por busca ativa, de pacientes com hemocultura positiva para *Candida spp* e prontuários de pacientes com hemocultura negativa para *Candida spp*, com características semelhantes de modo a permitir o pareamento com os demais.

5.5 ESTUDO DOS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À LETALIDADE

5.5.1 – Definição de Caso

Foram considerados casos os RN com o diagnóstico de ICS causada por espécies de *Candida spp* confirmados por hemocultura, admitidos nas UTIs Neonatais e Unidade de Cuidados Intermediários do serviço da instituição durante o período do estudo que evoluíram à óbito.

5.5.2 – Definição de Controle

Foram considerados controles os RN que apresentaram o diagnóstico de ICS causada por espécies de *Candida spp* confirmada por hemocultura, admitidos nas UTIs Neonatais e Unidade de Cuidados Intermediários da instituição durante o período do estudo e que evoluíram para alta.

5.6 ESTUDO DA LETALIDADE ATRIBUÍDA A ICS POR *Candida spp*.

A letalidade atribuída foi calculada pela diferença entre a mortalidade global dos casos e a mortalidade global dos controles.

5.6.1 – Definição de Caso

Considerou-se casos os RN com o diagnóstico de ICS causada por espécies de *Candida spp* confirmados por hemocultura, admitidos nas UTIs Neonatais e Unidade de Cuidados Intermediários do serviço da instituição durante o período do estudo.

5.6.2 – Definição de Controle

Considerou-se controles os RN que não apresentaram o diagnóstico de ICS causada por espécies de *Candida spp* confirmada por hemocultura, admitidos nas UTIs Neonatais e Unidade de Cuidados Intermediários do serviço da instituição durante a sua internação no período do estudo. Esses controles foram pareados para a mesma faixa de peso ao nascimento, idade gestacional, com período de internação mínimo semelhante ao intervalo de tempo entre a internação e a ocorrência de ICS do caso com que foi pareado. Esses neonatos apresentaram ICS por outros agentes etiológicos. Assim foram sorteados dois controles para cada caso

5.7- CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Para análise do perfil epidemiológico foram incluídos na presente pesquisa todos os RN com o diagnóstico de fungemia, confirmados por hemocultura, admitidos nas UTIs Neonatais e Unidade de Cuidados Intermediários do serviço da instituição no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010, cujas fichas estavam completas quanto ao preenchimento dos dados.

5.8 - CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os RN internados com diagnóstico de fungemia provável não confirmada por hemocultura, e aqueles cujas fichas estavam incompletas/ilegíveis quanto ao preenchimento dos dados.

5.9 – ELABORAÇÃO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

O protocolo de pesquisa (APÊNDICE A e B) foi aprovado pelo orientador e avaliado pelo comitê de ética da FSCMPA. Este foi elaborado especificamente para o estudo com base nas Fichas de Notificação de Infecção Hospitalar da Neonatologia do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar da FSCMPA, no levantamento bibliográfico realizado e nos objetivos do presente estudo.

5.10 - VARIÁVEIS ESTUDADAS

Através da ficha protocolo foram coletadas informações referentes aos dados demográficos dos RN: data de nascimento, sexo, peso ao nascer e idade gestacional.

Foram, também, coletadas informações referentes aos fatores de risco relacionados à aquisição de fungemia: peso ao nascer; idade gestacional; uso de procedimentos invasivos (acesso venoso profundo, ventilação mecânica assistida); uso de nutrição parenteral; análise de sobrevivência, tempo de hospitalização, uso prévio de antimicrobiano; uso de antifúngicos, tempo de início do antifúngico, uso de corticóide, tempo de aparecimento da fungemia, cirurgia prévia, comorbidades associadas.

Além dos dados demográficos e fatores de risco, coletou-se a identificação das espécies de *Candida spp* isoladas nas hemoculturas e a evolução clínica dos casos, bem como o tempo de internação em que ocorreu o óbito.

Importante ressaltar de que todos esses dados referentes ao perfil clínico epidemiológico dos pacientes foram organizados na ficha protocolo designada para cada RN estudado.

5.11 COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada através do acesso aos arquivos da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) da FSCMPA. Primeiramente, avaliou-se todas as hemoculturas que foram encaminhadas pelo setor de microbiologia da FSCMPA à CCIH. Após a triagem das hemoculturas positivas para fungos, foram avaliadas as Fichas de Notificação de Infecção Hospitalar da neonatologia, correspondentes a cada hemocultura positiva. Para cada ficha de notificação que se enquadrou nos critérios de inclusão e exclusão, foi preenchido um protocolo de pesquisa.

Foram revisados os prontuários dos casos e controles para a complementação das informações relativas às variáveis estudadas.

5.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram estruturados em um banco de dados no programa Microsoft Excel 2007, no qual também foram confeccionadas tabelas e gráficos para representação dos dados. Posteriormente foram analisados no programa Bioestat 5.0 para a geração de resultados estatísticos que comprovassem a associação de variáveis pertinentes ao estudo, considerando o intervalo de confiança (IC) 95% e nível α 5% (p -valor $\leq 0,05$), isto é, um achado será considerado estatisticamente significativo se valor de “ p ” for menor ou igual a 0,05 e será considerado sem significância estatística se esse valor de “ p ” for maior que 0,05. Para a confirmação da hipótese de nulidade (H_0) considerou-se $p > 0,05$ e para a rejeição, $p \leq 0,05$. Tendo-se a hipótese de nulidade aceita, significa dizer que as variáveis envolvidas no teste não estão associadas, ou seja, não exercem nenhuma influência uma sobre a outra. Caso a hipótese de nulidade seja rejeitada, opta-se pela hipótese alternativa (H_1), a qual afirmará que as variáveis estão relacionadas entre si.

As variáveis contínuas foram avaliadas em média (\pm SD). As variáveis categóricas foram expressas como valores absolutos e relativos. Para a estatística inferencial o teste do Qui-quadrado foi usado para avaliar as associações estatísticas entre as variáveis categóricas quando aplicável. Em caso da não aplicação do Qui-quadrado, o teste de Fisher e o teste G foram utilizados.

O teste de Student foi aplicado comparar as médias das variáveis quantitativas entre os grupos comparados, rejeitando-se ou aceitando-se a hipótese de nulidade conforme os valores de “p” obtidos.

Para a estimação de quanto uma determinada variável contribui para a ocorrência de determinado desfecho clínico, utilizou-se como análise bi-variada de medida de associação o teste de Odds Ratio (OR), que é para determinar a vantagem ou desvantagem de um evento em relação ao outro. Para casos em que se tenha um $OR > 1$ significa afirmar que a variável independente que está sendo analisada será um fator de risco para a variável dependente (desfecho clínico). Caso o valor de OR seja <1 , afirma-se que a variável em estudo será um fator de proteção para o desfecho clínico analisado. E nas ocasiões em que OR for igual a 1, significa dizer que a variável em análise não se comporta nem como fator de risco, nem como fator de proteção, ou seja não há associação entre elas.

Para a análise da sobrevivência utilizou-se o método de Kaplan-Meyer, através do qual foi gerado uma curva de sobrevivência ao longo do período.

6 RESULTADOS

A casuística consistiu de 72 pacientes atendidos na unidade neonatal da FSCMPA durante o período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010, sendo 36 pacientes com diagnóstico laboratorial de candidemia (casos) e 36 controles. Do total de casos, 02 pacientes foram excluídos por dados incompletos de prontuário, permanecendo 34 casos.

Entre os pacientes que desenvolveram candidemia, dezoito (52,9%) evoluíram para o óbito.

1- Análise dos fatores de risco associados à letalidade

Tabela 1: Distribuição dos casos de fungemia neonatal de acordo com o sexo entre recém-nascidos internados na FSCMPA no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010

CARACTERÍSTICAS NATAIS	Grupos de estudo -				Total		p*
	Candidemia		Alta hospitalar		N	%	
	Óbito						
n	%	n	%	N	%		
Sexo							
Masculino	11	61,1	9	60,0	20	60,6	
Feminino	7	38,9	6	40,0	13	39,4	
Total*	18	100	15	100	33**	100	

Fonte: Protocolo de pesquisa

*Teste do Qui-quadrado

**Um RN apresentou genitália ambígua

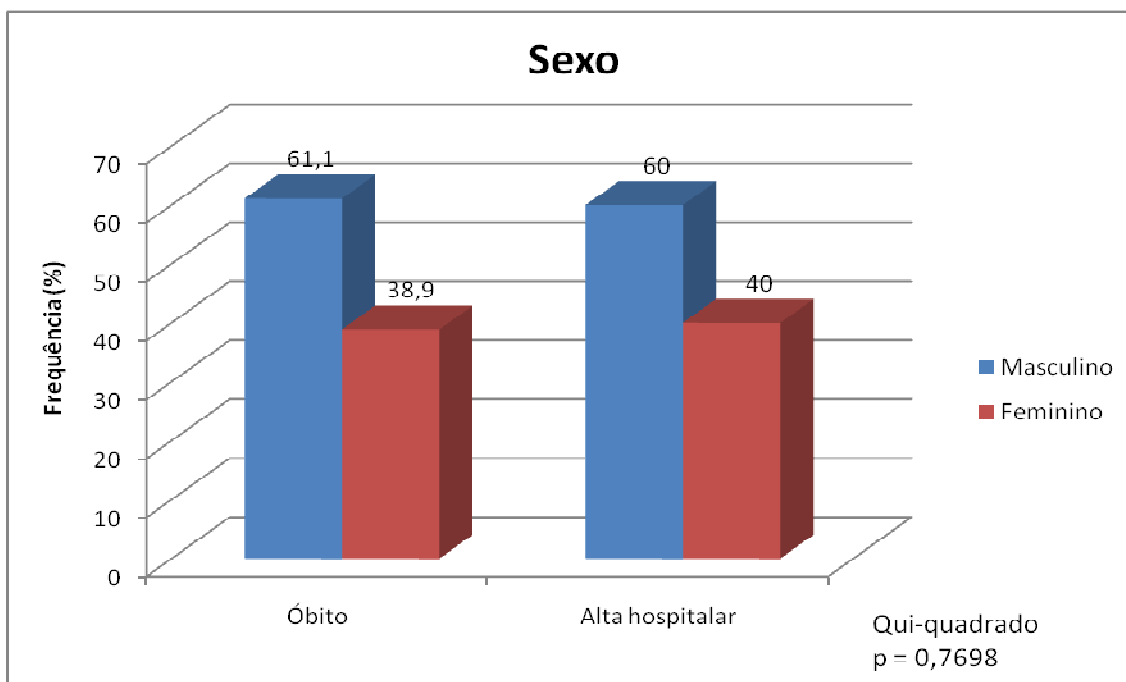


Gráfico nº1

Distribuição dos casos de fungemia neonatal de acordo com o sexo entre recém-nascidos internados na FSCMPA no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010

Fonte: Protocolo de pesquisa

Teste: Qui-quadrado

Considerando às características natais, não houve significância estatística quanto ao predomínio do sexo masculino tanto no grupo que foi a óbito quanto no grupo que recebeu alta hospitalar ($p = 0,7698$).

Tabela 2: Distribuição dos casos de fungemia neonatal de acordo com a idade gestacional entre os recém-nascidos internados na FSCMPA no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010

CARACTERÍSTICAS NATAIS	Grupos de estudo -				Total		p*
	Candidemia		Alta hospitalar				
	Óbito		Alta hospitalar		n	%	
	n	%	n	%	n	%	
Idade gestacional (sem)							
≤ 32	6	33,3	7	43,8	13	38,2	
> 32	12	66,7	9	56,3	21	61,8	0,7869*
Total	18	100	16	100	34	100	

Fonte: Protocolo de pesquisa

*Teste do Qui-quadrado

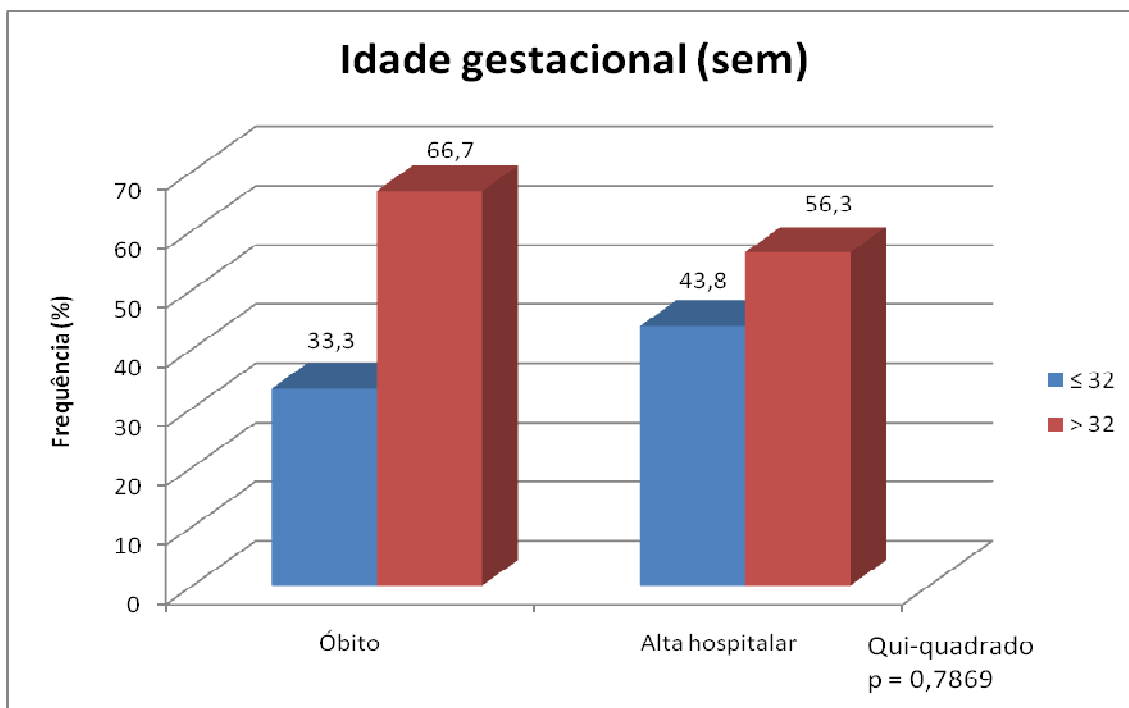


Gráfico n°2

Distribuição dos casos de fungemia neonatal de acordo com a idade gestacional entre os recém-nascidos internados na FSCMPA no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010

Fonte: Protocolo de pesquisa

Teste Qui-quadrado

Observou-se que a idade gestacional não influenciou no desfecho dos recém-nascidos com candidemia (p= 0,7869) quanto ao óbito ou alta hospitalar.

Tabela 3: Distribuição dos casos de fungemia neonatal de acordo com o peso ao nascer abaixo ou acima de 1500g entre os recém-nascidos internados na FSCMPA no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010

CARACTERÍSTICAS NATAIS	Grupos de estudo -				Total		p*
	Candidemia		Alta hospitalar		n	%	
	Óbito						
n	%	n	%	n	%		
Peso ao nascer							
≤ 1500	10	55,6	10	62,5	20	58,8	
> 1500	8	44,4	6	37,5	14	41,2	0,9509*
Total	18	100	16	100	34	100	

Fonte: Protocolo de pesquisa

* Teste do Qui-quadrado

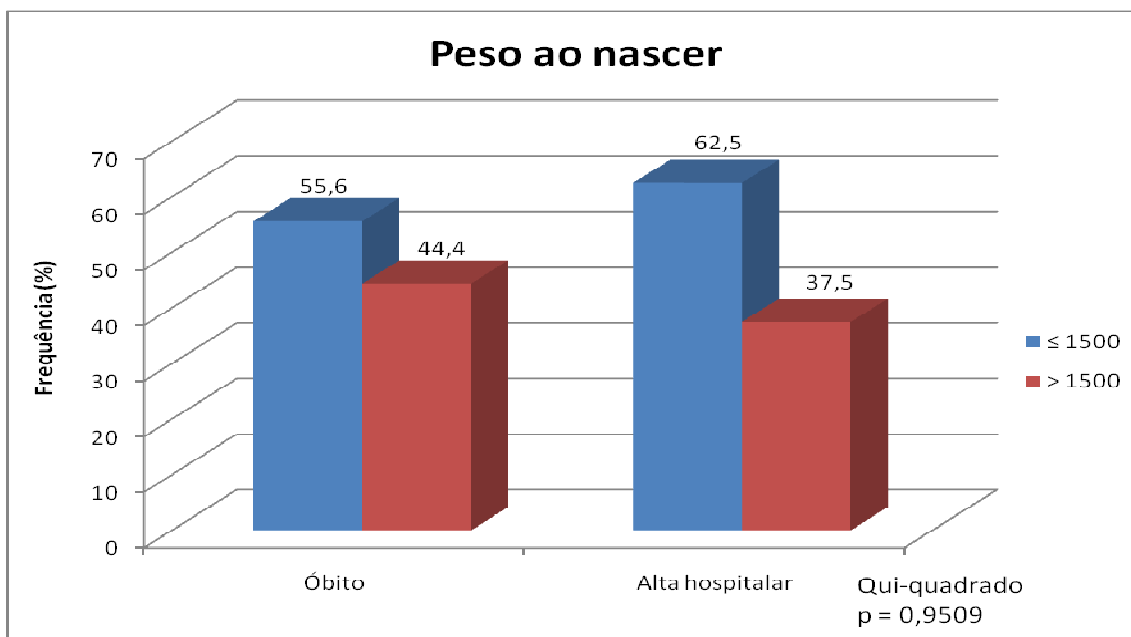


Gráfico nº3

Distribuição dos casos de fungemia neonatal de acordo com o peso ao nascer abaixo ou acima de 1500g entre os recém-nascidos internados na FSCMPA no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010

Fonte: Protocolo de pesquisa

Teste: Qui-quadrado

Entre os recém-nascidos que evoluíram com candidemia, do mesmo modo a variável peso não influenciou no desfecho óbito ou alta hospitalar (p= 0,9509).

Tabela 4: Distribuição dos casos de fungemia neonatal de acordo com a prematuridade entre os recém-nascidos internados na FSCMPA no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010

CARACTERÍSTICAS NATAIS	Grupos de estudo -				Total		p*
	Candidemia		Alta hospitalar				
	Óbito		Alta hospitalar		n	%	
	n	%	n	%	n	%	
Prematuridade							
Sim	13	72,2	14	87,5	27	79,4	
Não	5	27,8	2	12,5	7	20,6	0,4968*
Total	18	100	16	100	34	100	

Fonte: Protocolo de pesquisa

*Teste G

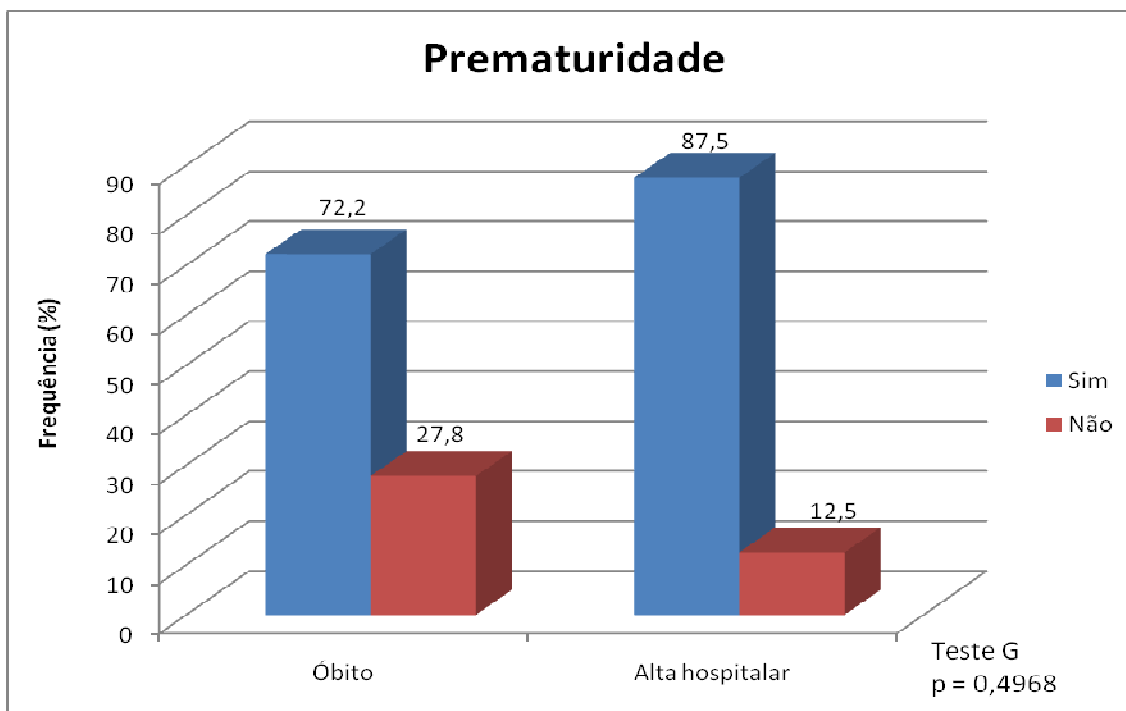


Gráfico nº4

Distribuição dos casos de fungemia neonatal de acordo com a prematuridade entre os recém-nascidos internados na FSCMPA no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010

Fonte: Protocolo de pesquisa

Teste: G

Os neonatos com prematuridade que evoluíram com candidemia e óbito representaram 72,2% e os que evoluíram com candidemia e alta hospitalar 87,5%. Não sendo, portanto observadas diferenças entre os dois grupos ($p=0,4968$).

Tabela 5: Distribuição dos casos de fungemia neonatal de acordo com uso de corticóide entre os recém-nascidos internados na FSCMPA no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010

CARACTERÍSTICAS TERAPÊUTICAS	Grupos de estudo -				Total		p*
	Candidemia		Alta hospitalar		n	%	
	Óbito						
n	%	n	%	n	%		
Uso de corticóides							
Sim	7	38,9	6	37,5	13	38,2	0,7869*
Não	11	61,1	10	62,5	21	61,8	
Total	18	100	16	100	34	100	

Fonte: Protocolo de pesquisa

*Teste do Qui-quadrado

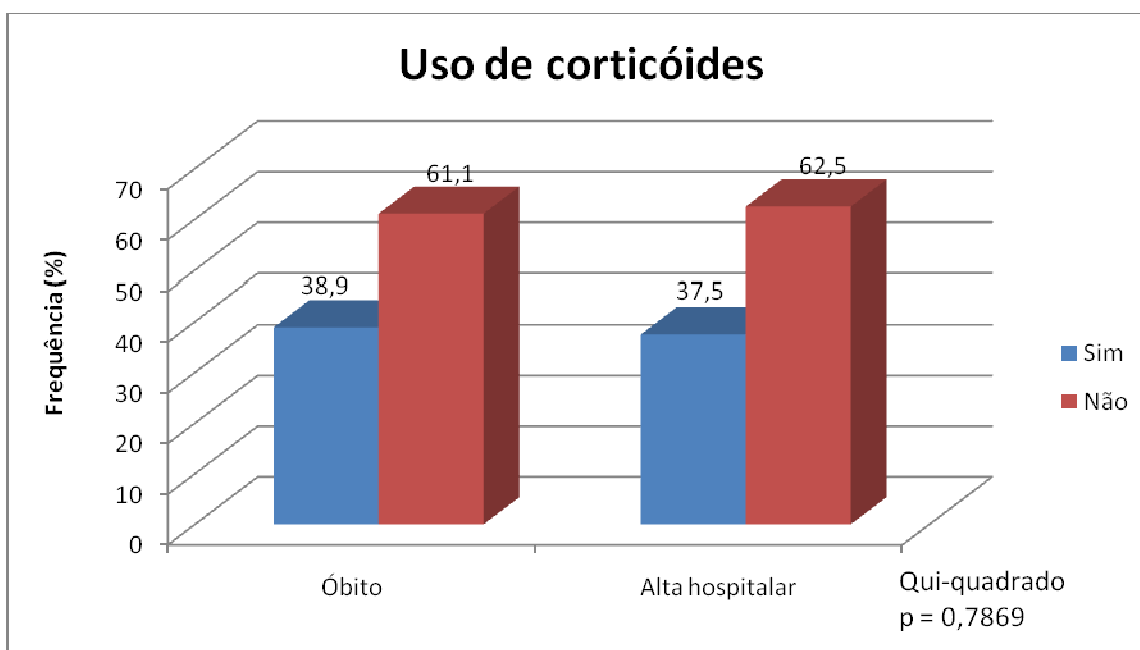


Gráfico n°5

Distribuição dos casos de fungemia neonatal de acordo com uso de corticóide entre os recém-nascidos internados na FSCMPA no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010

Fonte: Protocolo de pesquisa

Teste: Qui-quadrado

Em relação aos recém-nascidos que fizeram uso de corticóide 38,9% evoluiu com candidemia e óbito e 37,5% com candidemia e alta hospitalar, portanto esta variável também não interferiu no desfecho óbito ou alta hospitalar (p=0,7869).

Tabela 6: Distribuição dos casos de fungemia neonatal de acordo com uso de antibiótico entre os recém-nascidos internados na FSCMPA no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010

CARACTERÍSTICAS TERAPÊUTICAS	Grupos de estudo -						*Teste estatístico
	Candidemia				Total		
	Óbito		Alta hospitalar		n	%	
n	%	n	%				
Uso de antibióticos							
Sim	18	100	16	100,0	34	100	NA
Não	0	0	0	0,0	0	0,0	
Total	18	100	16	100	34	100	

*NA (Teste não aplicado)

Como a antibioticoterapia foi estabelecida a 100% dos recém-nascidos, não houve parâmetro de um grupo que não tenha feito uso de antibiótico para realizar o estudo comparativo.

Tabela 07: Distribuição dos casos de fungemia neonatal de acordo com uso de antifúngico entre os recém-nascidos internados na FSCMPA no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010

CARACTERÍSTICAS TERAPÊUTICAS	Grupos de estudo -						p*
	Candidemia				Total		
	Óbito		Alta hospitalar		n	%	
n	%	n	%				
Uso de antifúngicos**							
Sim	15	83,3	14	87,5	29	85,3	p = 0,8866*
Não	3	16,7	2	12,5	5	14,7	
Total	18	100	16	100	34	100	

Fonte: Protocolo de pesquisa

*Teste G

** Considerou-se o uso de Anfotericina B desoxicolato e Fluconazol

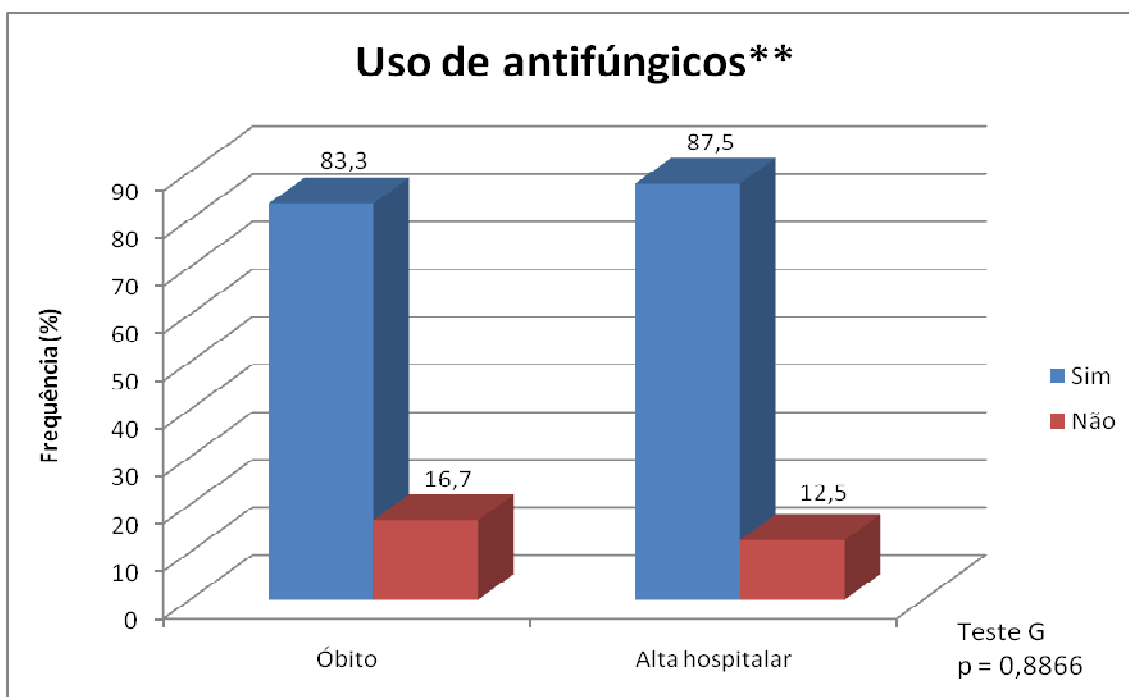


Gráfico nº6

Distribuição dos casos de fungemia neonatal de acordo com uso de antifúngico entre os recém-nascidos internados na FSCMPA no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010

Fonte: Protocolo de pesquisa

Teste: G

Tanto os pacientes que evoluíram com candidemia e óbito (83,3%), como os pacientes que evoluíram com candidemia e alta hospitalar (87,5%) fizeram uso de antifúngico, não sendo observadas diferenças entre os grupos quanto a esta variável, do mesmo modo quando foram analisados de maneira independente, a Anfotericina B (p= 0,8866) e o Fluconazol (p= 0,4474).

Tabela 08: Distribuição dos casos de fungemia neonatal de acordo com o tempo do início do antifúngico nos recém-nascidos internados na FSCMPA no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010

Características Terapêuticas	Grupos de estudo - Candidemia				Total		p*
	Óbito		Alta hospitalar		n	%	
	n	%	n	%			

Tempo do início

de antifúngicos

> 24 horas	11	73,3	8	57,1	19	65,5	0,5989*
Até 24 horas	4	26,7	6	42,9	10	34,5	
Total	15	100	14	100	29	100	

Fonte: Protocolo de pesquisa

*Teste G

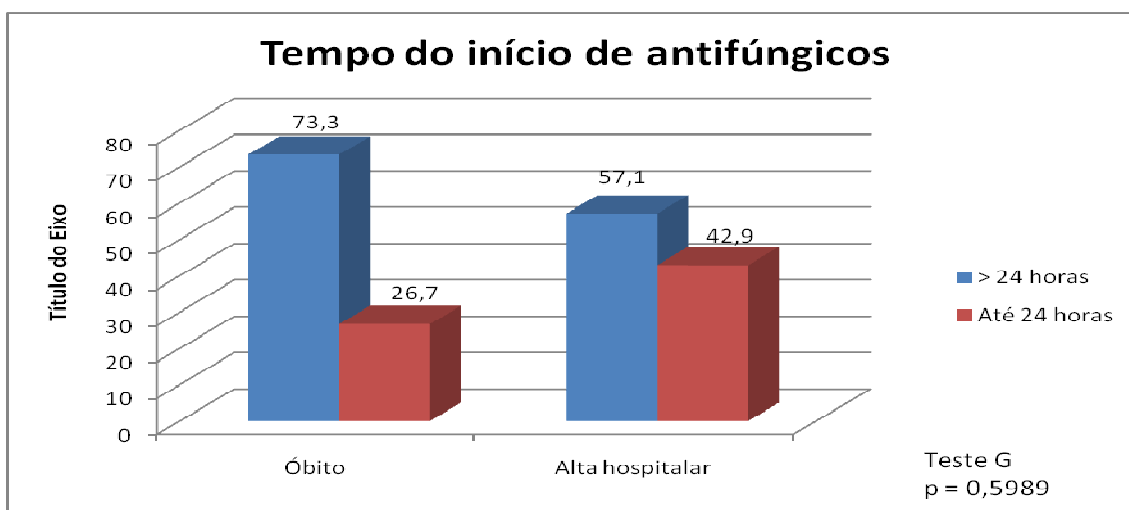


Gráfico nº7

Distribuição dos casos de fungemia neonatal de acordo com o tempo do início do antifúngico nos recém-nascidos internados na FSCMPA no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010

Fonte: Protocolo de pesquisa

Teste: G

Na análise comparativa entre os dois grupos quanto ao tempo de início do uso de antifúngicos, observou-se que este item não foi fator de risco, visto que não houve diferenças estatísticas a serem consideradas (p= 0,5989).

Tabela 09: Distribuição dos casos de fungemia neonatal de acordo com doenças de base entre os recém-nascidos internados na FSCMPA no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010

CARACTERÍSTICAS PRÉVIAS	Grupos de estudo -						p*
	Candidemia				Total		
	Óbito		Alta hospitalar		n	%	
	N	%	N	%			
Doenças de base							
Doenças respiratórias	11	61,1	12	75,0	23	67,6	
Doenças gastrintestinais	6	33,3	3	18,8	9	26,5	0,3826*
Cardiopatias	3	16,7	3	18,8	6	17,6	
Alterações urogenitais	2	11,1	2	12,5	4	11,8	
Sepse	0	0,0	2	12,5	2	5,9	
*Outras	4	22,2	2	12,5	6	17,6	
Total	18	100	16	100	34	100	

Fonte: Protocolo de pesquisa

*Teste G

**Paciente com mais de uma doença de base

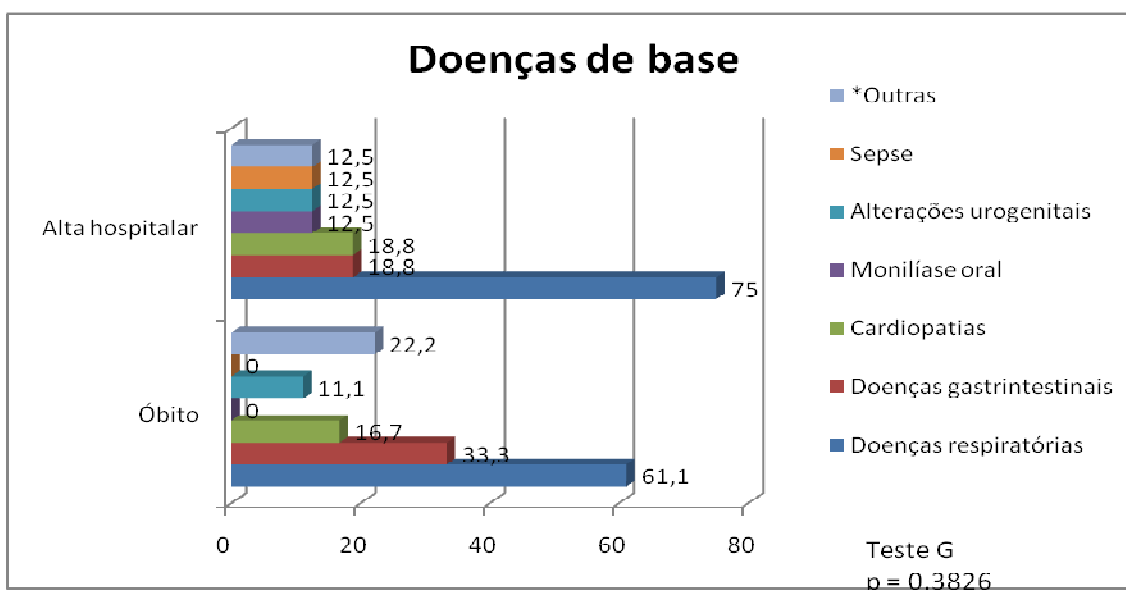


Gráfico n°8

Distribuição dos casos de fungemia neonatal de acordo com doenças de base entre os recém-nascidos internados na FSCMPA no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010

Fonte: Protocolo de pesquisa

Teste: G

Em relação às comorbidades, as doenças respiratórias e gastrointestinais predominaram e alguns pacientes apresentaram mais de uma doença de base, porém nenhuma se mostrou significativa com a evolução para a letalidade ($p=0,3826$)

Tabela 10: Distribuição dos casos de fungemia neonatal de acordo com procedimentos cirúrgicos entre os recém-nascidos internados na FSCMPA no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010

Procedimentos	Grupos de estudo - Candidemia				Total		p*
	Óbito		Alta hospitalar		n	%	
	n	%	n	%			
Procedimentos Cirúrgicos							
Sim	7	38,9	3	18,8	10	29,4	
Não	11	61,1	13	81,3	24	70,6	0,3600*
Total	18	100	16	100	34	100	

Fonte: Protocolo de pesquisa

*Teste G

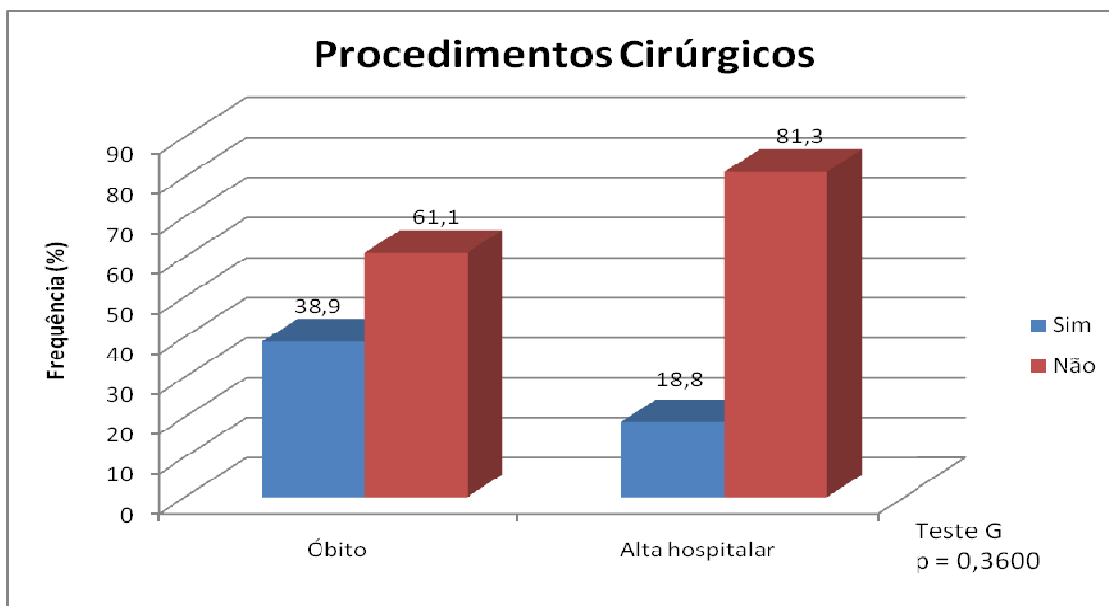


Gráfico nº9

Distribuição dos casos de fungemia neonatal de acordo com procedimentos cirúrgicos entre os recém-nascidos internados na FSCMPA no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010

Fonte: Protocolo de pesquisa

Teste: G

A maioria dos recém-nascidos foi submetida a procedimentos cirúrgicos. Entre os que sofreram este procedimento, 38,9% foram a óbito e 18,8% teve alta hospitalar, comparativamente sem importância estatística quanto aos desfechos clínicos ($p= 0,3600$).

Tabela 11: Distribuição dos casos de fungemia neonatal de acordo com o uso de dissecação venosa entre os recém-nascidos internados na FSCMPA no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010

PROCEDIMENTOS INVASIVOS	Grupos de estudo -						p*
	Candidemia				Total		
	Óbito		Alta hospitalar		n	%	
	n	%	n	%	n	%	
Dissecação Venosa							
Sim	7	38,9	1	6,3	8	23,5	
Não	11	61,1	15	93,8	26	76,5	0,0578*
Total	18	100	16	100	34	100	

Fonte: Protocolo de pesquisa

*Teste G

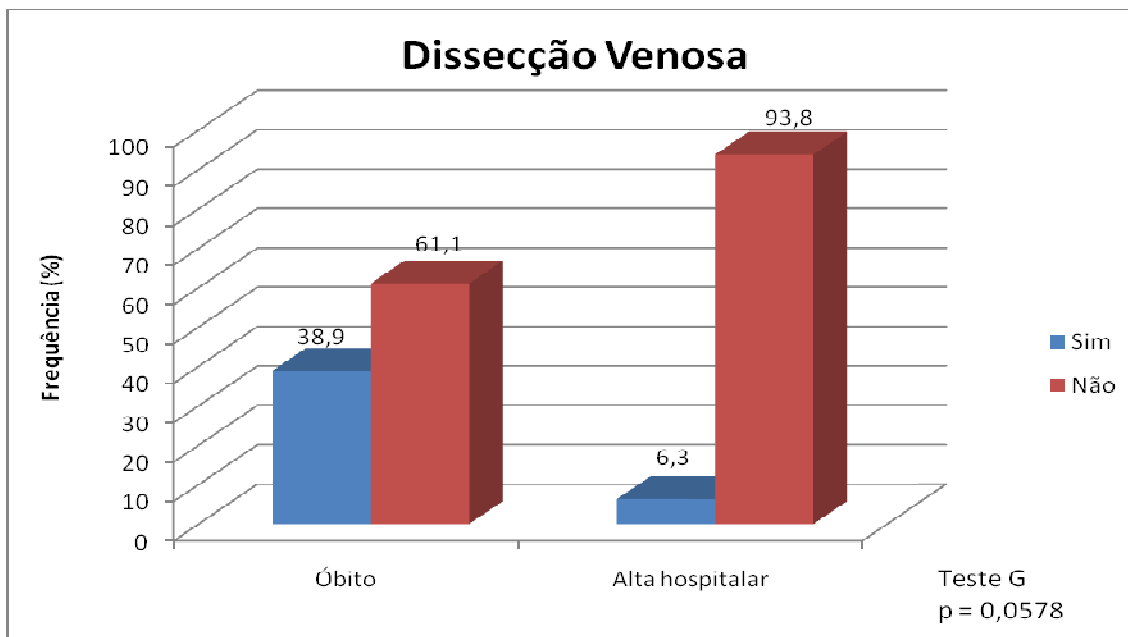


Gráfico n°10

Distribuição dos casos de fungemia neonatal de acordo com o uso de dissecação venosa entre os recém-nascidos internados na FSCMPA no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010

Fonte: Protocolo de pesquisa

Teste: G

Entre os recém-nascidos avaliados, 23,5% foram submetidos à dissecação venosa e 76,5% não sofreram este procedimento. No grupo submetido à dissecação venosa, este foi considerado um procedimento que apresentou uma contribuição significativa ($p= 0,0578$) ao desfecho candidemia e óbito ($p= 38,9\%$) em relação a candidemia e alta hospitalar (6,3%).

Tabela 12: Distribuição dos casos de fungemia neonatal de acordo com uso de cateter venoso central entre os recém-nascidos internados na FSCMPA no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010

PROCEDIMENTOS INVASIVOS	Grupos de estudo -						p*
	Candidemia				Total		
	Óbito		Alta hospitalar		n	%	
	n	%	n	%	n	%	
Cateter Venoso Central							
Sim	14	77,8	10	62,5	24	70,6	
Não	4	22,2	6	37,5	10	29,4	0,5494*
Total	18	100	16	100	34	100	

Fonte: Protocolo de pesquisa
*Teste G

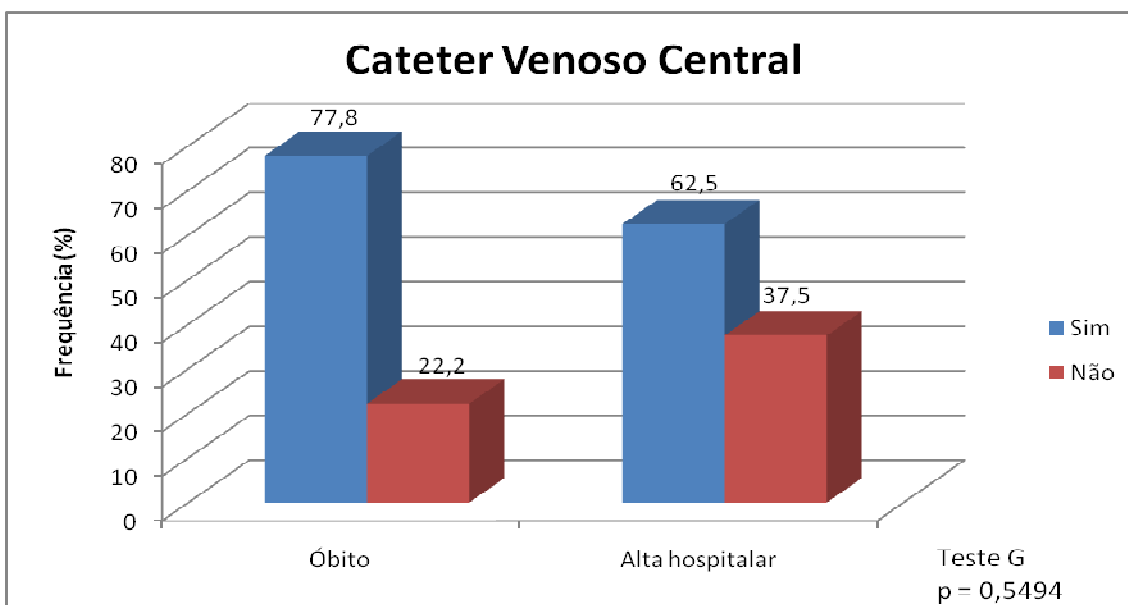


Gráfico nº11

Distribuição dos casos de fungemia neonatal de acordo com uso de cateter venoso central entre os recém-nascidos internados na FSCMPA no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010

Fonte: Protocolo de pesquisa
Teste: G

Tabela 13: Distribuição dos casos de fungemia neonatal de acordo com o uso de nutrição parenteral entre os recém-nascidos internados na FSCMPA no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010

PROCEDIMENTOS INVASIVOS	Grupos de estudo -				Total		p*
	Candidemia		Alta hospitalar		n	%	
	Óbito						
n	%	n	%	n	%		
Nutrição Parenteral							
Prolongada							
Sim	16	88,9	14	87,5	30	88,2	0,6816*
Não	2	11,1	2	12,5	4	11,8	
Total	18	100	16	100	34	100	

Fonte: Protocolo de pesquisa

*Teste G

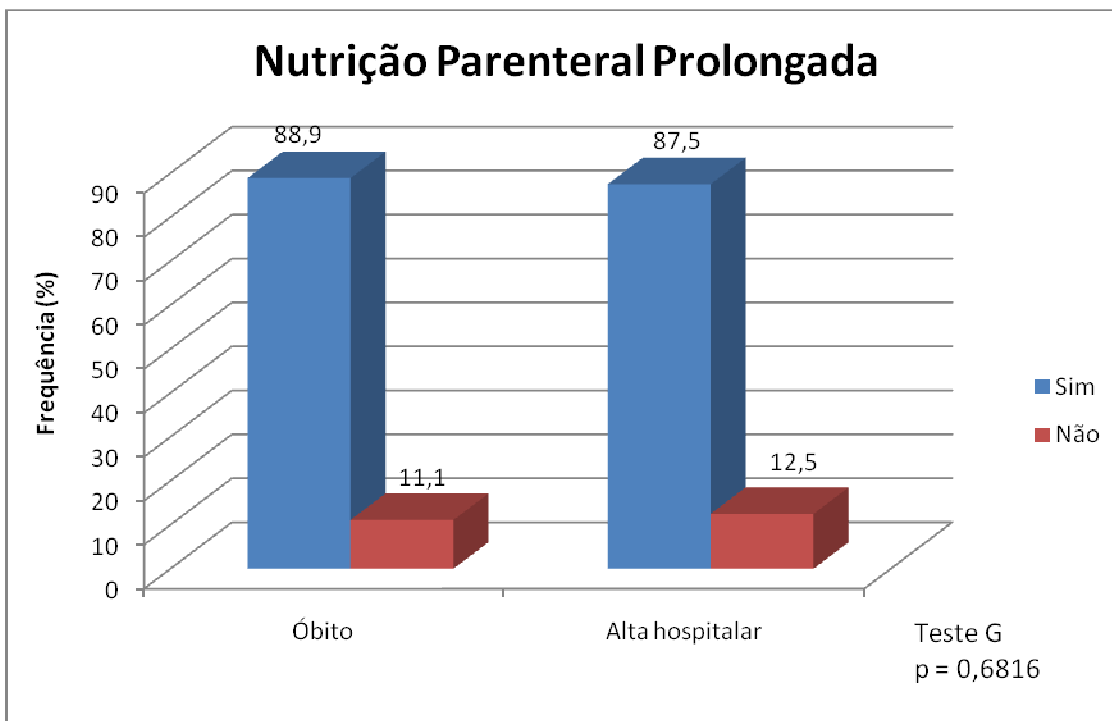


Gráfico nº12

Distribuição dos casos de fungemia neonatal de acordo com o uso de nutrição parenteral entre os recém-nascidos internados na FSCMPA no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010

Fonte: Protocolo de pesquisa

Teste: G

Tabela 14: Distribuição dos casos de fungemia neonatal de acordo com o uso de ventilação mecânica entre os recém-nascidos internados na FSCMPA no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010

PROCEDIMENTOS INVASIVOS	Grupos de estudo -						p*
	Candidemia				Total		
	Óbito		Alta hospitalar		n	%	
	n	%	n	%	n	%	
Ventilação Pulmonar Mecânica							
Sim	12	66,7	9	56,3	21	61,8	0,7869
Não	6	33,3	7	43,8	13	38,2	
Total	18	100	16	100	34	100	

Fonte: Protocolo de pesquisa

*Teste do Qui-quadrado

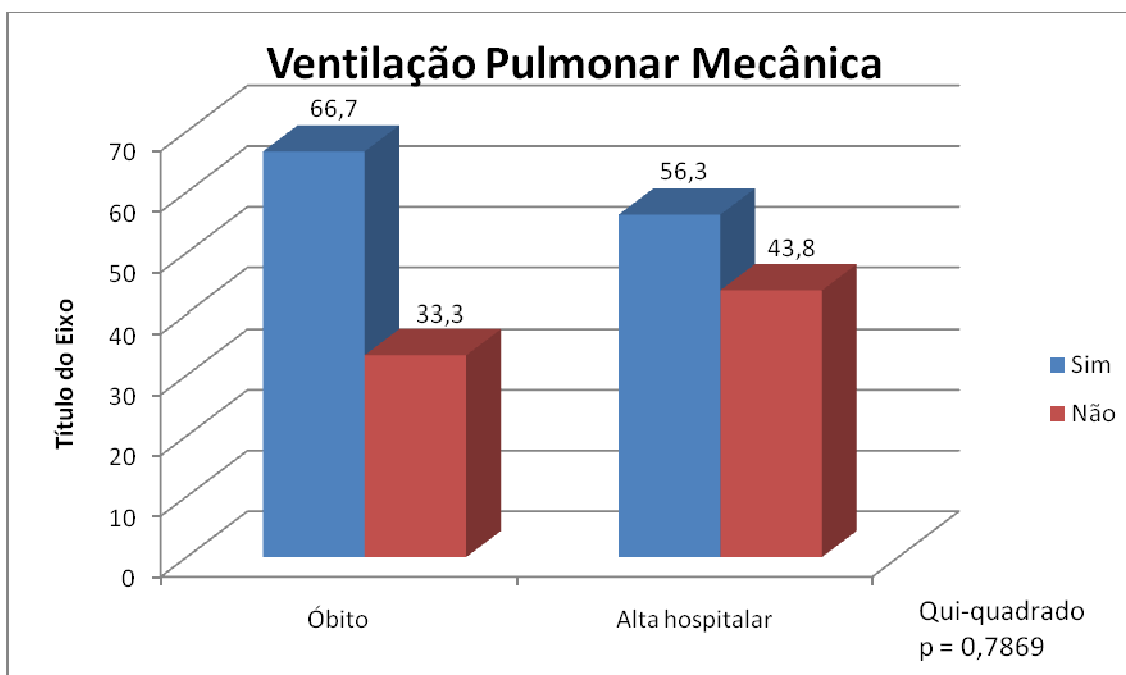


Gráfico n°13

Distribuição dos casos de fungemia neonatal de acordo com o uso de ventilação mecânica entre os recém-nascidos internados na FSCMPA no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010

Fonte: Protocolo de pesquisa

Teste: Qui-quadrado

O uso de cateter venoso central pelos recém-nascidos com candidemia foi um procedimento invasivo que não interferiu na letalidade ($p= 0,5494$), assim como o uso da nutrição parenteral ($p= 0,6816$) ou a ventilação mecânica ($p= 0,7869$).

2- Análise dos aspectos microbiológicos versus letalidade por candidemia

Tabela 15: Distribuição dos casos de fungemia neonatal de acordo com o resultado de hemocultura entre os recém-nascidos internados na FSCMPA no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010

HEMOCULTURA (Fungo isolado)	Grupos de estudo - Candidemia				Total		p*
	Óbito		Alta hospitalar		n	%	
	n	%	n	%			
<i>C. albicans</i>	6	33,3	3	18,8	9	26,5	p = 0,4257
<i>C. parapsilosis</i>	3	16,7	6	37,5	9	26,5	
<i>C. glabrata</i>	1	5,6	0	0,0	1	2,9	
<i>C. sp</i>	8	44,4	7	43,8	15	44,1	
Total	18	100	16	100	34	100	

Fonte: Protocolo de pesquisa

*Teste G

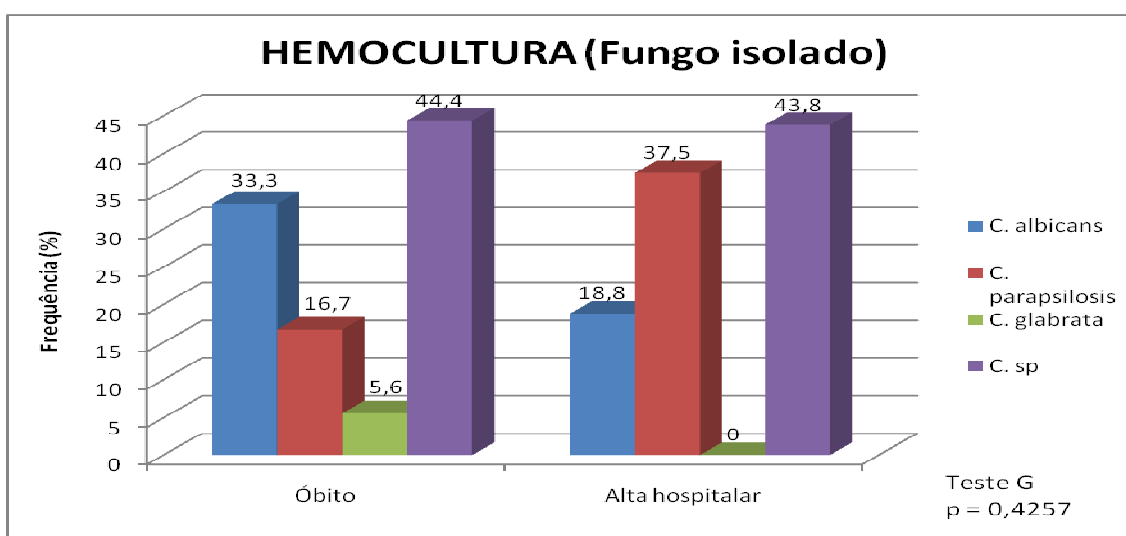


Gráfico nº14

Distribuição dos casos de fungemia neonatal de acordo com o resultado de hemocultura entre os recém-nascidos internados na FSCMPA no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010

Fonte: Protocolo de pesquisa

Teste: G

Em relação ao resultado de hemocultura com definição da espécie de *Candida* se observou maior prevalência da *Candida sp* (44,1%), seguida pela *C.albicans* e *C.parapsilosis* (26,5% cada) e *Candida glabrata* (2,9%). A análise mostrou que não houve diferença entre a evolução para o óbito ou alta hospitalar relacionada a espécie (p= 0,4257).

Tabela 16: Distribuição dos casos de fungemia neonatal estratificando a letalidade entre *Candida albicans* e *Candida parapsilosis* entre os recém-nascidos internados na FSCMPA no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010

HEMOCULTURA (Fungo isolado)	Grupos de estudo - Candidemia				Total		p*
	Óbito		Alta hospitalar		n	%	
	n	%	n	%			
<i>C. albicans</i>	6	66,7	3	33,3	9	50	p = 0,3469
<i>C. parapsilosis</i>	3	33,3	6	66,7	9	50	
Total	9	100	9	100	18	100	

*Fonte: Protocolo de pesquisa

**Teste Exato de Fisher

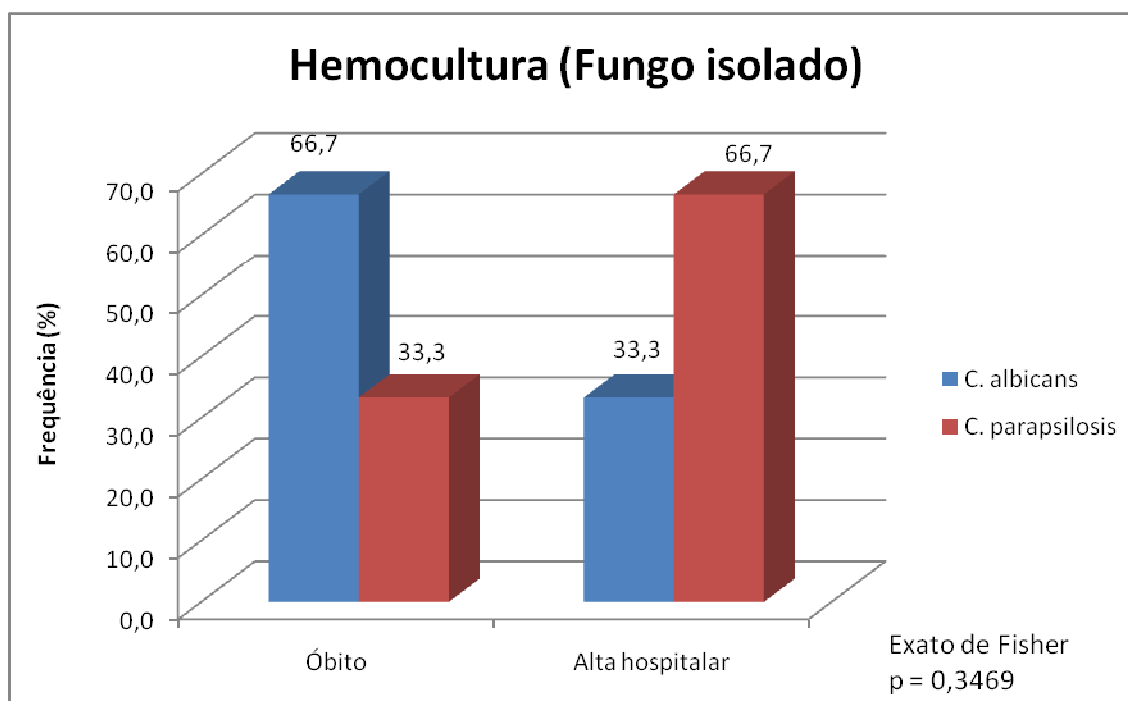


Gráfico nº15

Distribuição dos casos de fungemia neonatal estratificando a letalidade entre *Candida albicans* e *Candida parapsilosis* entre os recém-nascidos internados na FSCMPA no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010

Fonte: Protocolo de pesquisa

Teste: Exato de Fisher

Pacientes com *Candida albicans* apresentaram letalidade maior (66,7%) quando comparados com pacientes portadores de *Candida parapsilosis* (33,3%), porém este resultado não influenciou no desfecho óbito ou alta hospitalar ($p=0,3469$).

Tabela 17: Distribuição dos casos de fungemia neonatal de acordo com as espécies de *Candida albicans* e *Candida não albicans* estratificando a letalidade entre os recém-nascidos internados na FSCMPA no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010

FATORES DE RISCO	Hemocultura				Total		p*
	C. não albicans		C. albicans		n	%	
	n	%	n	%			
Grupos de estudo							
- Candidemia							
Óbito	12	48,0	6	66,7	18	52,9	p = 0,44798
Alta hospitalar	13	52,0	3	33,3	16	47,1	
Total	25	100	9	100	34	100	

*Fonte: Protocolo de pesquisa

**Teste Exato de Fisher

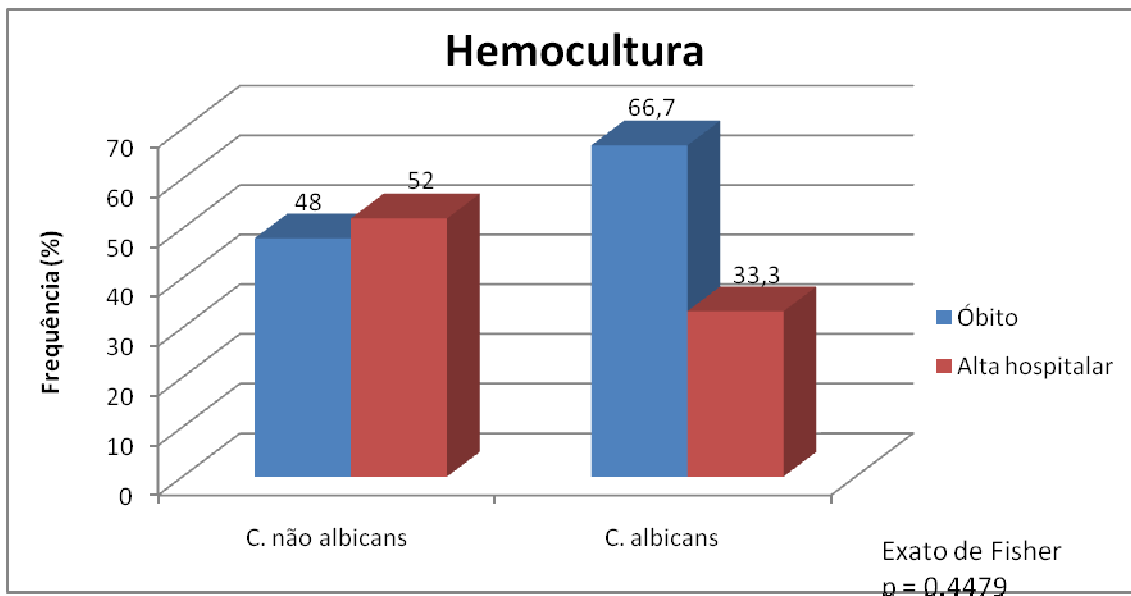


Gráfico nº16

Distribuição dos casos de fungemia neonatal de acordo com as espécies de *Candida albicans* e *Candida não albicans* estratificando a letalidade entre os recém-nascidos internados na FSCMPA no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010

Fonte: Protocolo de pesquisa

Teste: Exato de Fisher

Houve predomínio de *Candida não albicans*, entretanto a ocorrência de óbito foi maior no grupo de *Candida albicans* (66.7%) em relação aos pacientes com espécie não albicans (48%). Porém não ocorreu interferência no desfecho da evolução óbito e alta hospitalar (p=0.4479).

3- Análise das características do óbito em recém-nascidos com fungemia e a letalidade atribuída a candidemia

Tabela 18: Distribuição dos casos de fungemia neonatal de acordo com número de semanas de internação dos recém-nascidos internados na FSCMPA no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010

Tempo de aparecimento da fungemia (dias)	n	%
0 a 7	6	17,6
8 a 14	10	29,4
15 a 30	13	38,2
> 30	5	14,7
Total	34	100

Fonte: Protocolo de pesquisa
n: número; > maior; % percentagem

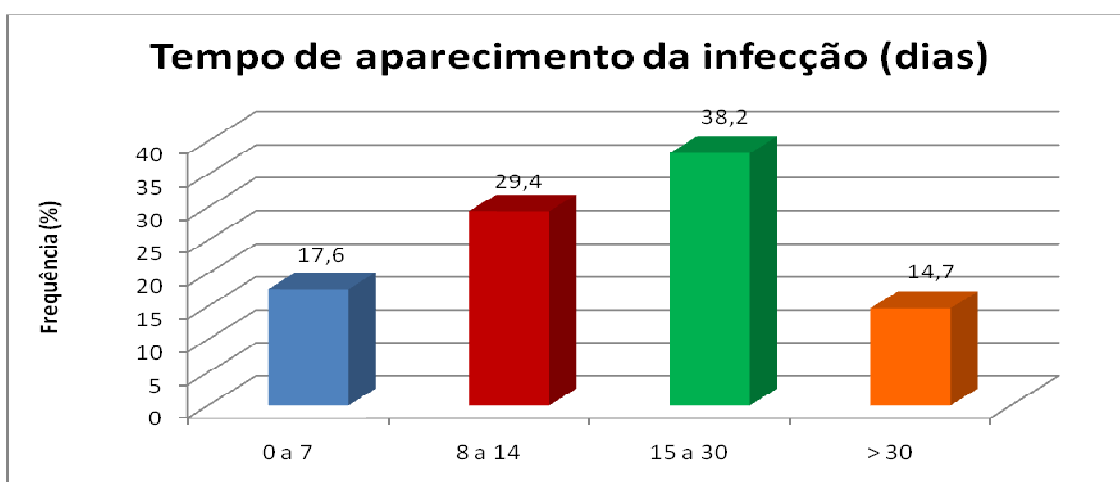


Gráfico nº17

Distribuição dos casos de fungemia neonatal de acordo com número de semanas de internação dos recém-nascidos internados na FSCMPA no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010

Fonte: Protocolo de pesquisa

Na análise do tempo decorrido entre dias de internação e o diagnóstico da fungemia, pode-se observar que a maioria ocorreu entre 15 a 30 dias.

Tabela 19: Distribuição dos casos de fungemia neonatal de acordo com a letalidade dos recém-nascidos internados na FSCMPA no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010

LETALIDADE	Fungemia negativa		Total	Teste estatístico
	Óbito	Alta hospitalar		
Fungemia positiva				
Óbito	8	10	18	OddsRatio = 12
Alta hospitalar	1	15	16	p = 0,0331
Total	9	25	34	IC95% = 1,29 - 111,32

Fonte: Protocolo de pesquisa

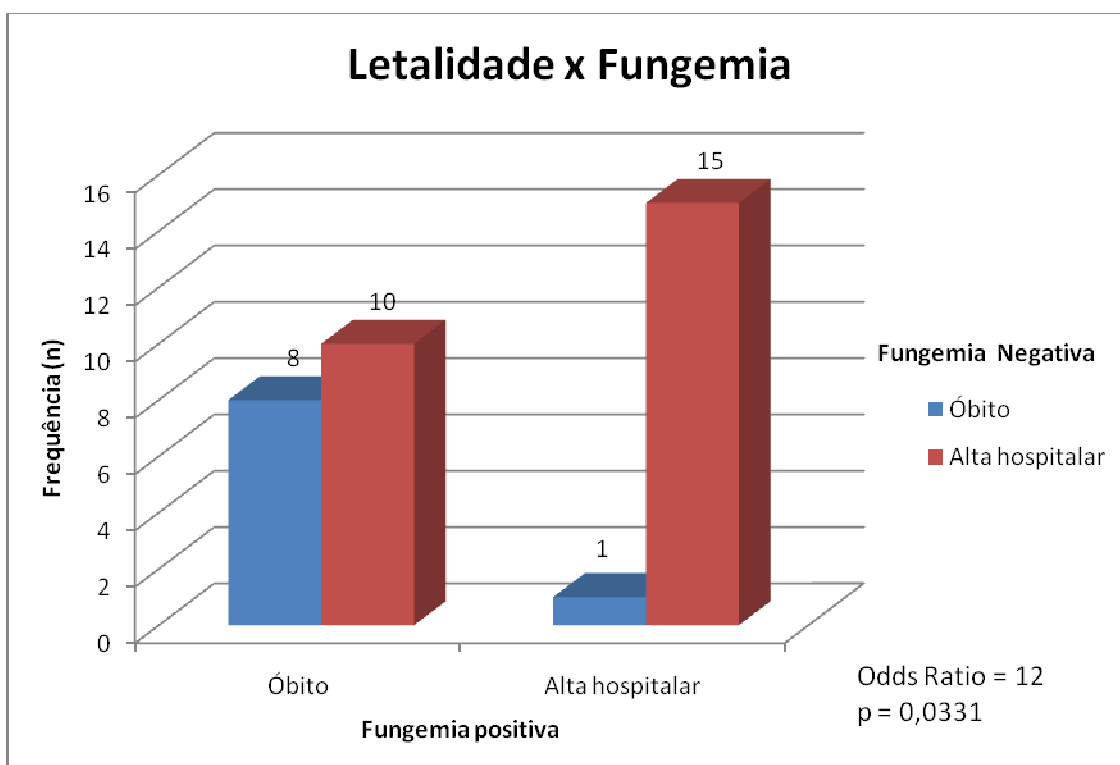


Gráfico nº18

Distribuição dos casos de fungemia neonatal de acordo com a letalidade dos recém-nascidos internados na FSCMPA no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010

Fonte: Protocolo de pesquisa

Letalidade –Fungemia positiva	18/34	52,9
Letalidade – Fungemia negativa	9/34	26,5
Letalidade atribuída	52,9 - 26,5	26,4

Quadro 1 : Letalidade e Fungemia

A letalidade no grupo estudado com candidemia foi de 52,9%, alcançando mais da metade dos neonatos. No grupo controle, sem candidemia, apenas 26,5% teve como desfecho o óbito. Portanto, a letalidade atribuída à correlação com a candidemia foi de 26,4%.

Tabela 20: Distribuição dos casos de fungemia neonatal de acordo com a análise de sobrevivência de Kaplan-Meier, dos recém-nascidos internados na FSCMPA no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010

Tempo de sobrevivência (semanas)	Nº de indivíduos vivos		Nº de ocorrências de óbito		Chance de sobrevivência até o tempo t (%)	
	Caso	Controle	Caso	Controle	Caso	Controle
1 ^a	34	34	1	0	97,1%	100,0%
2 ^a	33	34	4	4	85,3%	88,2%
3 ^a	29	30	2	1	79,4%	85,3%
4 ^a	27	29	0	0	79,4%	85,3%
5 ^a	27	29	0	1	79,4%	82,4%
6 ^a	27	28	2	1	73,5%	79,4%
7 ^a	25	27	0	1	73,5%	76,5%
8 ^a	25	26	3	2	64,7%	70,6%
9 ^a	22	24	1	0	61,8%	70,6%
10 ^a	21	24	1	1	58,8%	67,7%
11 ^a	20	23	0	0	58,8%	67,7%
12 ^a	20	23	2	0	52,9%	67,7%

Fonte: Protocolo de pesquisa

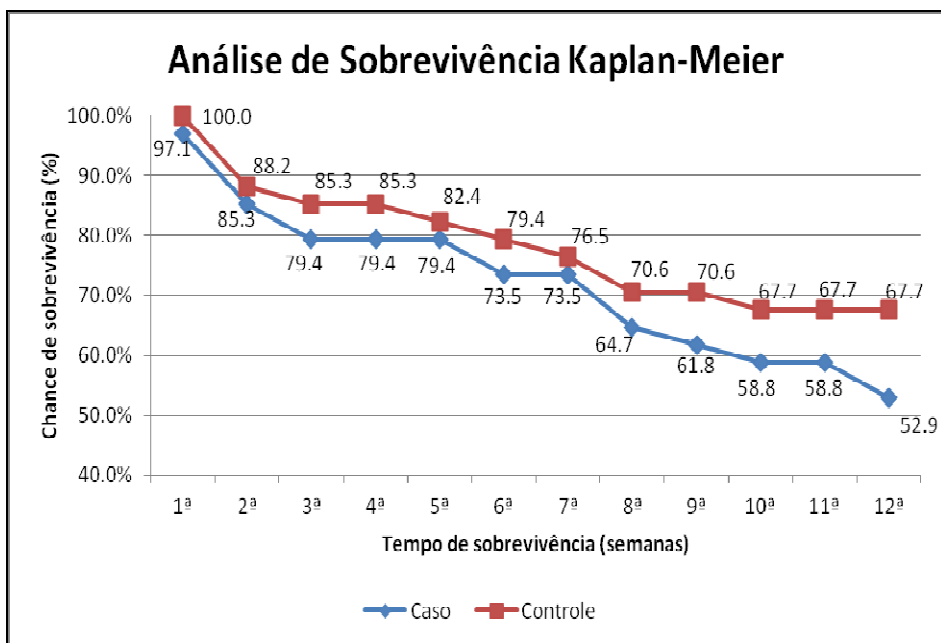


Gráfico nº19

Distribuição dos casos de fungemia neonatal de acordo com a análise de sobrevivência de Kaplan-Meier, dos recém-nascidos internados na FSCMPA no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010

Fonte:

A análise de sobrevivência de Kaplan-Meier identificou a ocorrência de um número significativo de óbitos nas primeiras 02 semanas de hospitalização, apontando uma chance de sobrevivência neste período de 85,3% e 88,2% nos casos e controle, respectivamente. Após este intervalo inicial, a chance de sobrevivência sofreu uma redução gradativa até a 8ª semana em ambos os grupos analisados. A partir da 8ª semana (aproximadamente 02 meses) observou-se uma estabilização na chance de sobrevivência dos pacientes/controles, chegando a 67,7% ao final da 12ª semana, enquanto que nos pacientes/casos a chance de sobrevivência sofreu uma redução, alcançando 52,9% ao final da 12ª semana.

7 DISCUSSÃO

A incidência das fungemias nosocomiais tem aumentado substancialmente nos últimos anos, uma vez que fungos, outrora considerados inofensivos para os seres humanos, emergiram como patogênicos, principalmente nos pacientes imunocomprometidos e nos neonatos.

Foram estudados e notificados 36 episódios de candidemia, destes 34 apresentaram registro médico completo, os quais foram avaliados em detalhes. Os resultados obtidos foram comparados com aqueles provenientes de grupo controle constituídos por pacientes com idade e condição clínica semelhante, a exceção do diagnóstico de candidemia.

Os fatores de risco correlacionados para casos e controles, como o sexo daqueles com candidemia foi semelhante, tanto naqueles que evoluíram a óbito, quanto os que receberam alta hospitalar ($p=0,7698$). Não tem sido avaliada pela maioria dos autores a correlação do gênero com candidemia em neonatos, por outro lado, Gupta et al (1996) ao avaliarem aspectos epidemiológicos da candidíase oral em neonatos, observaram predomínio no sexo masculino.

As complicações decorrentes da prematuridade, considerando-se peso e idade gestacional, são razões subjacentes para taxas elevadas de morbidade e mortalidade nos prematuros, quando comparados aqueles nascidos a termo. Os prematuros representaram 79,4%, dos pacientes estudados, 58,8% apresentaram peso igual ou abaixo de 1500g. Entretanto, não foi observada diferença significativa na evolução dos pacientes com candidemia em relação à idade gestacional ($p=0,7869$) ou peso ao nascimento ($p=0,4968$), não representando conseqüentemente fatores de risco para o aumento da mortalidade nesta casuística. Stoll et al (2002) avaliaram 6.215 neonatos com muito baixo peso durante período de 2 anos e observaram que a infecção por *Candida spp* ocorreu em 32% dos neonatos prematuros, por *Stafilococos coagulase negativa* em 48% e por gram- negativos em 36% dos casos. Os infectados apresentaram risco de óbito significativamente superior, especialmente aqueles acometidos por *Candida spp* ou por organismos gram-negativos, indicando que a prematuridade e suas complicações foram associadas com taxas aumentadas de sepsis tardia por *Candida*. Credita-se a diferença de achados pelo número reduzido de pacientes da amostra analisada.

Os corticosteróides têm sido usados nos prematuros com menos de 35 dias de vida que evoluem com hipotensão precoce após nascimento e naqueles com mais de duas a três

semanas de vida com broncodisplasia grave que necessitem de suporte ventilatório, porém os benefícios desta conduta não estão totalmente caracterizados. Tais fármacos têm importante papel na patogênese da pneumonia devido à depressão da função fagocítica dos macrófagos alveolares e neutrófilos, aumentando os riscos de infecção bacteriana e fúngica. Neste estudo, não foi observada diferença significativa na evolução clínica dos pacientes que fizeram ou não, uso de corticosteróides ($p=0,7869$). Kaufman (2010) ressalta que a retirada do corticóide é uma intervenção efetiva para redução da incidência de infecção invasiva por *Candida spp*, bem como a presença da terapia com corticosteróides é enfatizada por Rowen et al (1995) como fator de risco para a ocorrência de candidemia em neonatos com dermatite fúngica invasiva. O referido autor especula que a pele serve como via de acesso para infecção sistêmica e a retirada do fármaco poderá ser um das formas de melhorar a função de barreira da pele.

Neste trabalho não foi possível demonstrar se o uso de antibiótico contribuiu para a evolução clínica dos pacientes com candidemia, pois todos utilizaram algum tipo de antibiótico. Estudos prévios (BALEY et al 1984, NOYOLA 2001; WEESE-MAYER et al 1987), demonstraram que a incidência de candidemia varia entre diferentes centros médicos e o uso prévio de antibiótico de largo espectro é considerado um fator de risco para fungemia, pois promove o aumento da população de *Candida spp* no trato gastrointestinal.

A administração de antifúngicos sistêmicos representa importante abordagem terapêutica para o tratamento da candidemia. Weitkamp et al (1998) demonstraram que a infecção fúngica sistêmica pode ser fatal em 25 a 54% dos casos, em decorrência disto, 85,3% dos pacientes do estudo receberam antifúngicos (Fluconazol ou Anfotericina B desoxicolato) e a droga mais utilizada foi a Anfotericina B desoxicolato, pois de acordo com Baley et al (1990) e Butler et al (1990) a maioria das espécies de *Candida spp* são sensíveis a Anfotericina B, bem como esta droga é eficaz e bem tolerada em neonatos. Neste estudo, a evolução clínica dos pacientes transcorreu independente do uso de antifúngicos ($p=0,8866$). Resultado semelhante foi observado quando comparados a Anfotericina B desoxicolato com o fluconazol ($p=0,4474$), corroborando desta forma, os estudos de Wenzl et al (1998) e Wainer et al (1997) que enfatizaram a importância do Fluconazol no arsenal terapêutico para o tratamento desta infecção oportunista.

Apesar da introdução do tratamento com antifúngico, a infecção invasiva por *Candida spp* em neonatos representa um prognóstico desfavorável com mortalidade reportada entre 40 a 50%, além disso, a infecção fúngica da corrente sanguínea apresenta elevada taxa de

tratamento inicial inadequado. Não há relação bem estabelecida entre o retardo da introdução da terapia antifúngica empírica e a resposta terapêutica adequada, até que o resultado da hemocultura seja conhecido. O atraso no tratamento pode ser minimizado pelo desenvolvimento de técnicas diagnósticas de maior rapidez, sensibilidade e especificidade. Neste estudo, dez pacientes receberam Anfotericina B desoxicolato em doses de 1,0 mg/kg/dia em até 24 horas nas quais a primeira hemocultura foi positiva e o restante com mais de 24 horas, porém não se pode demonstrar que o início retardado da terapia antifúngica tenha influenciado o prognóstico dos neonatos estudados provavelmente pelo número limitado da amostra ($p=0,5989$). Por outro lado, Garey et al (2006) demonstraram que o número de dias em que a terapia com o antifúngico é instituída exerceu impacto significativo no aumento da mortalidade. Portanto, o diagnóstico preciso e a terapia específica das infecções oportunistas constitui os elementos chaves da abordagem terapêutica bem sucedida.

A regra geral é ser agressivo em perseguir o diagnóstico microbiológico, pois a precisão diagnóstica evita a toxicidade potencial dos antifúngicos, como a nefrotoxicidade e interação com drogas que podem potencializar seus efeitos colaterais.

As doenças respiratórias, gastrintestinais e cardíacas prevaleceram nos dois grupos sob estudo, e não se associaram a evolução clínica ($p= 0, 3826$). Por outro lado, estudos prévios (BALEY et al 1984; NOYOLA et al 2001; STOLL et al 2002) realçam as patologias acima citadas como fatores de risco decisivos para um desfecho clínico desfavorável.

A fonte de *Candida spp* é controversa, alguns autores sugeriram sua procedência do trato gastrointestinal e outros da pele. O procedimento cirúrgico é invasivo e compromete a proteção oferecida pela pele e neste estudo, a intervenção cirúrgica não interferiu na evolução clínica dos pacientes ($p=0,3600$). Saiman et al (2000) demonstraram que a cirurgia, principalmente abdominal, precede a fungemia, normalmente após a perfuração da alça intestinal e fístulas anastomóticas, contribuindo assim para as infecções polimicrobianas. A não concordância com os dados deste estudo pode ser associada ao universo amostral, uma vez que Saiman et al (2000) avaliaram 2.847 neonatos.

O uso do cateter intravascular acarreta reconhecido risco para o desenvolvimento de infecção na corrente sanguínea. Neste estudo, todos os neonatos foram submetidos a um ou mais procedimentos invasivos, como cateter venoso central (CVC), cateter umbilical, PICC (cateter venoso central com inserção periférica), dissecação venosa e ventilação mecânica. Foi observada diferença estatística na ocorrência de óbitos nos pacientes submetidos à dissecação venosa ($p=0,0578$), constituindo importante determinante na evolução clínica.

Este procedimento é rotina na FSCMPA onde os dados deste estudo foram coletados, recomendando-se a substituição pelo PICC. Dos oito pacientes submetidos à dissecação venosa, sete evoluíram a óbito. Entretanto, quando o acesso venoso profundo é usado de maneira adequada, é capaz de proporcionar acesso circulatório vital com baixo risco de infecção ou complicação independente da gravidade do paciente. Para os neonatos prematuros, o PICC apresenta uma segurança maior quando realizado com técnica correta e com mínima manipulação e prontidão para substituí-lo quando necessário. Estudos prévios de Maki et al (2006) reforçam que, provavelmente, o uso do PICC acarreta menor incidência de infecção de corrente sanguínea quando comparado aos cateteres umbilical ou CVC ou a dissecação venosa. Os resultados deste estudo fortalecem a necessidade da maior aplicabilidade do PICC.

Ressalte-se que ao considerar apenas o CVC como procedimento invasivo, percebe-se que este não foi associado ao desfecho clínico dos pacientes ($p=0,5494$). Karlowicz et al (2000) relataram que a falha na remoção precoce do CVC após o diagnóstico de candidemia está associada a duração prolongada da infecção e mortalidade elevada. Verduyn et al (1999), Pappas et al (2009), Mermel et al (2009) e Nucci et al (1998) demonstraram que o CVC deve ser removido dos pacientes com candidemia por ser um fator de risco, diminuindo assim a letalidade. Beck-Sague e Jarvis (1993) também demonstraram que pacientes com infecção de corrente sanguínea que tinham CVC apresentavam maior probabilidade de ter um fungo isolado. Na instituição estudada, observou-se que no momento da confirmação da candidemia, foi seguido o protocolo de retirada do cateter vascular central.

A nutrição parenteral prolongada e a entubação endotraqueal podem preceder a candidemia. Porém esses procedimentos não fizeram diferença na evolução do quadro clínico dos pacientes deste estudo ($p= 0,6816$; $p=0,7869$). Baley et al (1984) demonstraram que o aumento da infecção fúngica disseminada foi precedido pela nutrição parenteral prolongada e Weese-Mayer et al (1987) também referenciam a entubação endotraqueal e a nutrição parenteral como fatores de risco para candidemia.

Neste estudo, a *Candida albicans* não predominou sobre as demais espécies ($p= 0,4257$), e em 44,1% dos pacientes a espécie de *Candida* não foi identificada. Miranda et al (2009) avaliando os sítios de colonização por *Candida spp* como fonte potencial de candidemia relataram alteração na distribuição das espécies de *Candida spp* em neonatos, identificando também espécies não albicans, porém a *Candida albicans* prevaleceu sobre as demais espécies encontradas. Kossoff et al (1998) relataram em estudo retrospectivo de 15

anos, que a incidência de candidemia alterou a prevalência das espécies de *Candida* com mudança do seu perfil de *C. albicans* para *C. parapsilosis*. Fridkin et al (2006) em estudo retrospectivo de nove anos envolvendo 1997 pacientes com infecção da corrente sanguínea por *Candida spp*, observaram que *Candida albicans* foi a mais isolada (60%), seguida de *Candida parapsilosis* (34%). Por tanto, dados de literatura apontam que *Candida albicans* é a espécie mais identificada em neonatos, seguida da *Candida parapsilosis*. Por isso, salienta-se a importância do laboratório na definição correta do agente etiológico para orientação da terapêutica antifúngica adequada, assim como intervenções preventivas como rigor na higienização das mãos, principalmente quando se isola a *Candida parapsilosis*, cuja origem tem relação direta com a manipulação pelas mãos do profissional da área da saúde.

Observa-se neste estudo que não ocorreu diferença em relação à distribuição das espécies entre *Candida albicans* e *Candida parapsilosis* ($p=0,3469$) como fator de risco para o óbito. Ao contrário das observações de Faix (1992) que mostrou a *Candida albicans* como a mais provável de causar doença grave e morte quando comparada a *Candida parapsilosis*. Do mesmo modo Kossoff et al (1998) que também demonstraram a importância da presença da *Candida albicans* na evolução para letalidade.

Classicamente, as infecções sistêmicas por *Candida spp* em neonatos prematuros ocorrem em média com trinta dias de vida. Neste estudo, o tempo de aparecimento da candidemia durante a internação após o nascimento foi de 06 dias e a maioria dos casos ocorreu entre 02 semanas e 30 dias, concordando com os trabalhos de Melville et al (1996) sinalizando idade média do início da fungemia de 7 dias.

Houve relação estatisticamente significante entre a ocorrência de fungemia e de óbito ($p=0,0331$), quando os pacientes foram comparados ao grupo controle. A análise da medida de associação (Odds-Ratio) demonstrou que os pacientes com fungemia positiva apresentaram chance 12 vezes maior de evoluir a óbito quando comparados ao grupo controle. A letalidade atribuída a candidemia foi de 26,4% com resultados semelhantes ao estudo de Saiman et al (2000) que relataram mortalidade de 23% atribuída as espécies de *Candida* na corrente sanguínea. A mortalidade global nos pacientes com candidemia foi de 52,9%. Consolidando a informação de que o desfecho clínico entre os dois grupos estudados se diferencia a partir de 60 dias de vida, com maior letalidade entre os recém-nascidos com candidemia.

A natureza agressiva nos cuidados aplicados aos neonatos é necessária para a sobrevivência destes pacientes, sendo considerados inevitáveis fatores de risco para infecção fúngica invasiva que cada vez mais leva a uma alta mortalidade e morbidade. Por isso, a

melhor opção para reduzir o impacto desta doença seja a prevenção. Discussões presentes e futuras se fazem necessárias na introdução de antifúngicos profiláticos.

Pela análise de Kaplan-Meier observou-se que a chance de sobrevivência dos neonatos com candidemia com 30 dias de vida foi de 79,4%, corroborando Blyth et al (2009) que foi de 78%. Porém, ao final de 12 semanas, apenas 52,9% dos neonatos sobreviveram.

Este trabalho confirma os dados da literatura mundial em que a presença de *Candida spp* na corrente sanguínea nunca deve ser interpretada como um contaminante, devendo-se buscar imediatamente a fonte da infecção e iniciar o tratamento antifúngico, pois se não tratada a letalidade é elevada.

8 CONCLUSÕES

1- Os fatores de risco associados à fungemia como a prematuridade, uso de antibiótico de largo espectro, uso de imunossupressores (ex: corticóide), cirurgia e procedimentos invasivos (entubação endotraqueal e nutrição parenteral) não estiveram associados a um maior risco de mortalidade.

2- A mortalidade por candidemia foi maior em neonatos que foram submetidos à dissecção venosa, devendo ser evitada no manejo clínico de neonatos em unidades de terapia intensiva.

3- A mortalidade global nos episódios de candidemia em neonatos é elevada, com significativa letalidade atribuída (26%).

4- Neonatos prematuros que desenvolvem candidemia apresentam 12 vezes mais chance de evoluir a óbito, com sobrevida reduzida após 12 semanas de evolução. Portanto dependendo da ocorrência ou não da fungemia, pode-se inferir se o mesmo terá maior ou menor chance de evoluir á óbito.

5- A proposta deste trabalho foi identificar diferenças na incidência, fatores de risco, microbiologia, e respostas clínicas da candidemia em neonatos que possam interferir no manejo desses pacientes. Uma importante variável agora constatada (dissecção venosa) pode ser usada para predizer o risco de candidemia e ajudar a guiar estratégia preventiva de evitá-la. Futuros estudos devem focar na validação destes fatores de risco identificados na população de neonatos e desenvolver intervenções para prevenir candidemia em neonatos graves.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABI-SAID, D.; ANAISSIE, E.; UZUN, O. The epidemiology of hematogenous candidiasis cause by different *Candida* species. **Clin Infect Dis** 1997; 24: 1122.
- ADDERSON, E. E.; PAPPIN, A.; PAIVA, A.T. Spontaneous intestinal perforation in premature infants: a distinct clinical entity associated with systemic candidiasis. **J Pediatr Surg** 1998; 33: 1463.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Candidiasis (Moniliasis, Thrush). In: PICKERING, L. K.; BAKER, C. J.; KIMBERLIN, D. W.; LONG, S. S. eds. **Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases**. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009: 245-249.
- BALEY, J. E.; ANNABLE, W. L.; KLIEGMAN, R. M. *Candida* endophthalmitis in the premature infant. **J Pediatr** 1981; 98: 458.
- BALEY, J. E.; KLIEGMAN, R. M.; FANAROFF, A. A. Disseminated fungal infections in very low-birth-weight infants: clinical manifestations and epidemiology. **Pediatrics** 1984; 73:144.
- BALEY, J. E.; MEYERS, C.; KLIEGMAN, R.M.; JACOBS, M. R. and BLUMER, J.L. Pharmacokinetics, outcome of treatment, and toxic effects of amphotericin B and 5-fluorocytosine in neonates. **J Pediatr** 1990; 116; 791.
- BASSLER, D.; STOLL, B.J.; SCHMIDT, B.; ASZTALOS, E.V; ROBERTS, R.S; ROBERTSON, C.M; SAUVE, R.S. Using a count of neonatal morbidities to predict poor outcome in extremely low birth weight infants: added role of neonatal infection. **Pediatrics** 2009; 123: 313.
- BECK-SAGUÉ, C.; JARVIS, W.R. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. National Nosocomial Infections Surveillance System. **J infect Dis** 1993; 167:1247.
- BECK-SAGUE, C.M, AZIMI, P; FONSECA, S.N; BALTIMORE, R.S; POWELL, D.A; BLAND, L.A; ARDUINO, M.J; MICALLISTER, S.K.; HUBERMAN, R.S; SINKOWITZ, R.L; EHRENKRANZ, R.A; JARVIS, W.R. Bloodstream infections in neonatal intensive care unit patients: results of a multicenter study. **Pediatr Infect Dis J** 1994; 13: 1110.
- BENDEL, C.M. Candidiasis. In: **Infectious diseases of the fetus and newborn infant**, 6 th ed, REMINGTON, J. S.; KLEIN, J. O.; WILSON, C. B.; BAKER, C. J. (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia, 2006. p.1107.
- BENDEL, C.M. Colonization and epithelial adhesion in the pathogenesis of neonatal candidiasis. **Semin Perinatol** 2003; 27:357.
- BJORNSON, H. S.; COLLEY, R.; BOWER, R. H; DUTY, V.P.; SCHWARTZ-FULLON, J. T.; FISCHER, J. E. Association between microorganism growth at the catheter insertion site and colonization of the catheter in patients receiving total parenteral nutrition. **Surgery** 1982; 92:720.
- BLYTH, C. C.; CHEN, S. C. A; SLAVIN, M.A; SERENA , C; NGUYEN, Q.; MARRIOTT, DEBORAH.; ELLIS, D.; MEYER, W.; SORELLI, T.C. Not just little adults: candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients. **Pediatrics** 2009; 123:1360.
- BODEY, G.P. Fungal infections complicating acute leukemia. **J Chronic Dis** 1966; 19: 667.

- BULAWA, C. E.; MILLER, D.W.; HENRY, L. K.; BECKER, J. M. Attenuated virulence of chitin-deficient mutants of *Candida albicans*. **Proc Natl Acad Sci USA** 1995; 92:10570.
- BUTLER, K. M; BAKER, C. J. *Candida*: an increasingly important pathogen in the nursery. **Pediatr Clin North Am** 1988; 35:543.
- BUTLER, K. M; RENCH, M. A.; BAKER, C. J. Amphotericin B as a single agent in the treatment of systemic candidiasis in neonates. **Pediatr Infect Dis J** 1990; 9:51.
- BUURMAN, E. D. T.; WESTWATER, C.; HUBE, B.; BROWN, A. J. P.; ODDS, F.C.; GOW, N. A. R. Molecular analysis of CaMnt1p, a mannosyl transferase important for adhesion and virulence of *Candida albicans*. **Proc Natl Acad Sci USA** 1998; 95:7670.
- CALDERONE, R. A; GOW, N. A. R. Host recognition by *Candida* species. In: **Candida and candidiasis**, Calderone, RA(Ed), ASM Press, Washington DC 2002.p 67.
- CASADEVALL, A; CASSONE, A; BISTONI, F; CUTLER, J. E.; MAGLIANI, W.; MURPHY, J. W.; POLONELLI, L.; ROMANI, L. Antibody and /or cell-mediated immunity, protective mechanisms in fungal disease: na ongoing dilemma or an unnecessary dispute? **Med Mycol** 1998; 36 Suppl 1: 95.
- CHAUHAN, N.; LI, D.; SINGH, P.; CALDERONE, R.; KRUPPA, M. The all of *Candida* spp; In: **Candida and candidiasis**, CALDERONE, R.A.(Ed), ASM Press, Washington DC, 202, p. 159.
- CHEN, J.Y. Neonatal candidiasis associated with meningitis and endophthalmitis. **Acta Paediatr Jpn** 1994; 36: 261.
- CLERIHEW, L; LAMAGNI, T. L; BROCKLEHURST, P.; MCGUIRE, W.; *Candida* parapsilosis infection in very low birthweight infants. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed** 2007; 92:F127.
- COLOMBO, A. L.; NUCCI, M.; PARK, B. J.; NOVÉR, S. A.; ARTHINGTON-SKAGGS, B.; MATTA, D. A.; WARNOCK, D.; MORGAN, J. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. **J Clin Microbiol**, v. 44, n.8, p. 2816-23, 2006.
- COOPER, G. L; HOPKINS, C. C. Rapid diagnosis of intravascular catheter-associated infection by direct Gram staining of catheter segments. **N Engl J Med** 1985; 312:1142.
- DANESHMEND, T. K; WARNOCK, D. W. Clinical pharmacokinetics of systemic antifungal drugs. **Clin Microbiol Rev** 2007; 20: 695.
- DARMSTADT, G. L; DINULOS, J. G; MILLER, Z. Congenital cutaneous candidiasis: clinical presentation, pathogenesis and management guidelines. **Pediatrics** 2000; 105: 438.
- DAVIS, D.; WILSON, R. B.; MITCHEL, A.P. RIM 101-dependent and-independent pathways govern Ph responses in *Candida albicans*. **Mol Cell Biol** 2000; 20:971-978.
- DIEZMANN, S.; COX, C. J.; SCHONIAN, G.; VILGALYS, R. J; MITCHELL, T. G. Phylogeny and evolution of medical species of *Candida* and related taxa :a multigenic analysis. **J Clin Microbiol** 2004; 42: 5624.
- DISMUKES, W. E. Antifungal therapy: lessons learned over the past 27 years. **Clin Infect Dis** 2006; 42: 1289.
- DYKE, M. P.; OTT, K. Severe thrombocytopenia in extremely low birthweight infants with systemic candidiasis . **J Paediatr Child Health** 1993; 29: 298.

- DODDS, E. S; DREW, R. H.; PERFECT, J.R. Antifungal pharmacodynamics: review of the literature and clinical applications. **Pharmacotherapy** 2000; 20: 1335.
- FAIRCHILD, K. D.; TOMKORIA, S.; SHARP, E. C.; MENA, F. V. Neonatal *Candida glabrata* sepsis: clinical and laboratory features compared with other *Candida* species. **Pediatr Infect Dis J** 2002 ; 21:39.
- FAIX, R. G. Invasive neonatal candidiasis: comparison of *albicans* and parapsilosis infection. **Pediatr Infect Dis J** 1992; 11:88.
- FERNANDEZ, M.; MOYLETT, E. H.; NOYOLA, D. E; BAKER, C. J. *Candida* meningitis in neonates: a 10-year review. **Clin Infect Dis** 2000; 31: 458.
- FRIDKIN, S.K; KAUFMAN, D.; EDWARDS, J. R.; SHETTY, S.; HORAN, T. Changing incidence of *Candida* bloodstream infections among NICU patients in the United States: 1995-2004. **Pediatrics** 2006; 117:1680.
- FRIDKIN, S.K. The changing face of fungal infections in health care settings. **Clin Infect Dis** 2005 ; 41:1455.
- Garey, KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, Bearden DT. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. **Clin Infect Dis** 2006; 43:25
- GHERNA, M.; MERZ, W. G. Identification of *Candida albicans* and *Candida glabrata* within 1.5 hours directly from positive blood culture bottles with a shortened peptide nucleic acid fluorescence in situ hybridization protocol. **J Clin Microbiol** 2009; 47:247.
- GUPTA, P.; FARIDI, M. M; RAWAT, S.; SHARMA, P. Clinical profile and risk factors for oral candidosis in sick newborns. **Indian Pediatr** 1996; 33:299.
- HART, P. D; RUSSELL, E. J. R; REMINGTON, J. S. The compromised host and infection.ii. Deep fungal infection. **J Infect Dis** 1969; 120:169.
- HERESI, G. P.; GERSTMANN, D. R.; REED, M. D.; ANKER, J.N.; BLUMER, J. L., KOYANDA, L. B; KEIRNS, J. J.; BUEL, D. N.; KEARNS, G. L. The pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants. **Pediatr Infect Dis J** 2006; 25: 1110.
- HNISZ, D.; SCHWARZMULLER, T.; KUCHLER, K. Transcriptional loops meet chromatin: a dual-layer network controls white-opaque switching in *Candida albicans*. **Mol Microbiol** 2009.
- HOPPE, J. E. Treatment of oropharyngeal candidiasis and candidal diaper dermatitis in neonates and infants: review and reappraisal. **Pediatr Infect Dis J** 1997; 16:885.
- HOPE, W. W.; SMITH, P. B.; ARRIETA, A.; BUELL, D.N.; ROY, M.; KAIBARA, A.; WALSH,T.J.; COHEN-WOLKOWIEZ, M.; BENJAMIN JR, D.K. Population pharmacokinetics of micafungin in neonates and young infants. **Antimicrob Agents Chemother** 2010; 54: 2633.
- KAUFMAN, D., BOYLE, R.; HAZEN, K. C.; PATRIE, J. T.; ROBINSON, M.; DONOWITZ, L. G. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. **N Engl J Med** 2001; 345:1660.
- KAUFMAN, D. A. Challenging issues in neonatal candidiasis. **Curr Med Res Opin** 2010; 26:1769.

- KAUFMAN, D. A.; GURKA, M. J.; HAZEN K. C.; BOYLE, R.; ROBINSON, M.; GROSSMAN, L. B. Patterns of fungal colonization in preterm infants weighing less than 1000 grams at birth. **Pediatr Infect Dis J** 2006; 25:733.
- KARLOWICZ, M. G.; HASHIMOTO, L. N.; KELLY, R. E.J.R.; BUESCHER, E.S. Should central venous catheters be removed as soon as candidemia is detected in neonates? **Pediatrics** 2000; 106: E63.
- KOSSOFF, E. H.; BUESCHER, E.S.; KARLOWICZ, M. G. Candidemia in a neonatal intensive care unit: trends during fifteen years and clinical features of 111 cases. **Pediatr Infect Dis J** 1998; 17: 504.
- LUPETTI, A.; TAVANTI, A.; DAVINI, P; GHELARDI, E.; CORSINI, V.; MERUSI, I.; BOLDRINI, A.; CAMPA, M.; SENESI, S. Horizontal transmission of *Candida parapsilosis* candidemia in a neonatal intensive care unit. **J Clin Microbiol** 2002; 40: 2363.
- LÓPEZ SASTRE, J.B.; COTO COTALLO, G.D., FERNANDEZ COLOMER, B. Neonatal Invasive candidiasis; a prospective multicenter study of 118 cases. **Am J Perinatol** 2003; 20: 153.
- MAHIEU, L.M.; VAN GASSE, N.; WILDEMEERSCH, D.; JANSSENS, H.; LEVEN, M. Number of sites of perinatal *Candida* colonization and neutropenia are associated with nosocomial candidemia in the neonatal intensive care unit patient. **Pediatr Crit Care Med** 2010; 11:240.
- MAKI, D.G. Infections due to infusion therapy. In: **Hospital Infections**, Bennett, JV, Brachman , PS (Eds), Little, Brown, Boston, 1992. p849.
- MAKI, DG.; Kluger, DM.; Crnich, CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospectives studies . **Mayo Clini Proc** 2006 ; 81: 1159
- MANZONI, P.; STOLFI, I.; PUGNI, L.; DECEMBRINO, L.; MAGNANI, C.; VETRANO, G.; TRIDAPALLI, E.; CORONA, G.; GIOVANNOZZI, C.; FARINA, D.; ARISIO, R.; MERLETTI, F.; MAULE, M.; MOSCA, F.; PEDICINO, R.; STRONATI, M.; MOSTERT, M; GOMIRATO, G. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. **N Engl J Med** 2007; 356: 2483.
- MATHEWS, T. J.; MACDORMAN, M. F. Infant mortality statistics from the 2005 period linked birth/infant death data set. **Natl Vital Stat Rep** 2008; 57:1.
- MCMULLAN, R.; METWALLY, L.; COYLE, P.V; HEDDERWICK, S.; MCCLOSKEY, B.; ONEIL, H.J; PATTERSON, C.C; THOMPSON, G.; WEBB, C.H; HAY, R.J. A prospective clinical trial of a real-time polymerase chain reaction assay for the diagnosis of candidemia in nonneutropenic, critically ill adults. **Clin Infect Dis** 2008; 46: 890.
- MELVILLE, C.; KEMPLEY, S.; GRAHAM, J.; BERRY, C.L. Early onset systemic *Candida* infection in extremely preterm neonates. **Eur J Pediatr** 1996; 155: 904.
- MENCACCI, A.; CENCI, E.; DEL SERO, G.; DOSTIANI, C.F; MOSCI, P.; TRINCHIERI, G; ADRINI, L.; ROMANI, L. et al. IL-10 is required for development of protective Th1 responses in IL-12- deficient mice upon *Candida albicans* infection. **J Immunol** 1998; 161: 6228.
- MERMEL, L.A.; ALLON, M.; BOUZA, E.; CRAVEN, D. E.; FLYNN, P.; OGRADY, N. P.; RAAD, I.; RIJNDERS, B.J.A; SHERERTZ, R.J.; WARREN, D. K. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter –related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clin Infect Dis** 2009; 49: 1.

- MIRANDA, L.N.; VAN DER HEIJDEN, I. M.; COSTA, S. F.; SOUSA, A. P. I; SIENRA, R. A.; GOBARA, S.; SANTOS, C. R.; LOBO, R. D.; PESSOA, V. P.; LEVIN, A. S. Candida colonisation as a source for candidaemia. **J Hosp Infect Dis** 2009; 72:9.
- MUÑOZ, P.; BERNALDO DE QUIRÓS, J.C; BERENGUER, J.; RODRÍGUEZ CRÉIXEMS, M.; PICAZO, J. J.; BOUZA, E. Impact of the BACTEC NR system in detecting Candida fungemia. **J Clin Microbiol** 1990; 28: 639.
- NAGLIK, J. R.; CHALLACOMBE, S. J.; HUBE, B. Candida albicans secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. **Microbiol Molec Biol Rev** 2003; 76:400.
- NATARAJAN, G.; LULIC-BOTICA, M.; RONGKAVILIT, C.; PAPPAS, A.; BEDARD, M. Experience with caspofungin in the treatment of persistent fungemia in neonates. **J Perinatol** 2005; 25:770.
- NETT, J.; LINCOLN, L.; MARCHILLO, K.; ANDES. D. Beta-1,3 glucan as a test for central venous catheter biofilm infection. **J Infect Dis** 2007; 195: 1705.
- NUCCI, M.; COLOMBO, A.L.; SILVEIRA, F., RICHTMANN, R.; SALOMÃO, R.; BRANCHINI, M.L; SPECTOR, N. Risk factors for death in patients with candidemia. **Infect Control Hosp Epidemiol** 1998; 19:846.
- NUNN, M.A; SCHAEFER, S.M; PETROU, M.A; BROWN, J.R. Environmental source of Candida dubliniensis. **Emerg Infect Dis** 2007; 13:747.
- NOYOLA, D. E; FERNANDEZ, M.; MOYLETT, E. H; BAKER, C. J. Ophthalmologic, visceral, and cardiac involvement in neonates with candidemia. **Clin Infect Dis** 2001; 32: 1018.
- ODABASI, Z.; MATTIUZZI, G.; ESTEY, E.; KANTARJIAN, H.; SAEKI, F.; RIDGE, R.J; KETCHUM, P.A; FINKELMAN, M.A; REX, J. H.; OSTROSKY-ZEICHNER, L. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. **Clin Infect Dis** 2004; 39: 199.
- ODDS, F. C. Candida and candidosis: A Review and Bibliography, 2nd ed, Bailliere Tindall, London, 1988.
- ODIO, C. M.; ARAYA, R.; PINTO, L. E; CASTRO, C. E; VASQUEZ, S.; ALFARO, B.; SAENZ, A.; HERRERA, M. L.; WALSH, T. J. Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis. **Pediatr Infect Dis J** 2004; 23: 1093.
- PAPPAS, P.G.; KAUFFMAN, C. A.; ANDES, D.; BENJAMIN, D. K.; CALANDRA, T.F.; EDWARDS, J.E.; FILLER, S. G.; FISHER, J. F.; KULLBERG, B.J; OSTROSKY-ZEICHNER, L.; REBOLI, A. C.; REX, J. H.; WALSH, T. J.; SOBEL, J. D. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. **Clin Infect Dis** 2009; 48: 503.
- PAPPU-KATIKANENI, L. D.; RAO, K. P.; BANISTER, E. Gastrointestinal colonization with yeast species and Candida septicemia in very low birth weight infants. **Mycoses** 1990; 33:20.
- PHILLIPS, J. R.; KARLOWICZ, M. G. Prevalence of Candida species in hospital-acquired urinary tract infections in a neonatal intensive care unit. **Pediatr Infect Dis J** 1997; 16: 190.
- POLAK, A.; SCHOLER, H. J. Mode of action of 5-fluorocytosine and mechanisms of resistance. **Chemotherapy** 1975; 21: 113.

- RAAD, I.; COSTERTON, W.; SABHARWAL, U.; SADLOWSKI, M.; ANAISSIE, E.; BODEY, G. P. Ultrastructural analysis of indwelling vascular catheters: a quantitative relationship between luminal colonization and duration of placement. **J Infect Dis** 1993; 168:400.
- ROQUÉ, H.; ABDELHAK, Y.; YOUNG, B. K. Intra amniotic candidiasis. Case report and meta-analysis of 54 cases. **J Perinat Med** 1999; 27: 253.
- ROWEN, J. L.; ATKINS, J. T.; LEVY, M. L.; BAER, S. C.; BAKER, C. J. Invasive fungal dermatitis in the ≤ 1000 -gram neonate. **Pediatrics** 1995; 95: 682.
- ROWEN, J. L. Mucocutaneous candidiasis. **Semin Perinatol** 2003; 27: 406.
- ROWEN, J. L.; RENCH, M. A.; KOZINETZ, C. A.; ADAMS, J. M.; BAKER, C. J. Endotracheal colonization with *Candida* enhances risk of systemic candidiasis in very low birth weight neonates. **J Pediatr** 1994 ; 124: 789.
- ROWEN, J. L.; TATE, J. M. Management of neonatal candidiasis. Neonatal Candidiasis Study Group. **Pediatr Infect Dis J** 1998; 17: 1007.
- SANTOS, A. L.; BECEIRO, J.; HERNANDEZ, R.; [SALAS, S.](#); [ESCRIBA, R.](#); FRIAS, [G. E.](#); RODRIGUEZ, [P. J.](#); [QUERO, J.](#) Congenital cutaneous candidiasis: report of four cases and review of the literature. **Eur J Pediatr** 1991; 150: 336.
- SAIMAN, L.; LUDINGTON, E.; DAWSON, J. D.; PATTERSON, J. E.; RANGEL-FRAUSTO, S.; WIBLIN, R.T.; BLUMBERG, H.M.; PFALLER, M.; RINALDI, M.; EDWARDS, J. E.; WENZEL, R. P.; JARVIS, W. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. **Pediatr Infect Dis J** 2001; 20 :1119.
- SAIMAN, L.; LUDINGTON, E.; PFALLER, M.; RANGEL-FRAUSTO, S.; WIBLIN, R.; TODD, M.D; DAWSON, J.; BLUMBERG, H. M; PATTERSON, J. E.; RINALDI, M.; EDWARDS, J. E.; WENZEL, R. P; JARVIS, W. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. **Pediatr Infect Dis J** 2000; 19:319.
- SAXÉN, H.; HOPPU, K.; POHJAVUORI, M. Pharmacokinetics of fluconazole in very low birth weight infants during the first two weeks of life. **Clin Pharmacol Ther** 1993; 54: 269.
- SCHELL, W. A. Histopathology of fungal rhinosinusitis. **Otolaryngol Clin North Am** 2000; 33:251.
- SHEPARD, J. R.; ADDISON, R. M.; ALEXANDER, B. D.; DELLA-LATTA, P.; GHERNA, M.; HAASE, G.; HALL, G.; JOHNSON, J. K.; MERZ, W. G; PELTROCHE-LLACSAHYANGA, H.; STENDER, H.; VENEZIA, R. A; WILSON, D.; PROCOP, G. W.; WU, F.; FIANDACA, M. J. Multicenter evaluation of the *Candida albicans* /*Candida glabrata* peptide nucleic acid fluorescent in situ hybridization method for simultaneous dual- color identification of *C.albicans* and *C.glabrata* directly from blood culture bottles. **J Clin Microbiol** 2008; 46: 50.
- SNYDMAN, D. R.; GORBEA, H.F.; POBER, B. R.; MAJKA, J. A.; MURRAY, S. A.; PERRY, L. K. Predictive value of surveillance skin cultures in total-parenteral-nutrition-related infection. **Lancet** 1982; 2: 1385.
- STOLL, B. J.; HANSEN, N.; FANAROFF, A. A.; WRIGHT, L. A.; CARLO, W. A.; EHRENKRANZ, R. A.; LEMONS, J. A.; DONOVAN, E. F.; STARK, A. R.; TYSON, J. E.; OH, W.; BAUER, C. R.; KORONES, S. B.; SHANKARAN, S.; LAPTOOK, A. R.; STEVENSON, D. K.; PAPILE, L. A.; POOLE, W. K. Late-onset sepsis in very low birth

- weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. **Pediatrics** 2002; 110:285.
- SUDBERY, P.; GOW, N.; BERMAN, J. The distinct morphogenic states of *Candida albicans*. **Trends Microbiol** 2004; 12:317.
- SULLIVAN, D. J.; MORAN, G. P.; COLEMAN, D. C. *Candida dubliniensis* ten years on. **FEMS Microbiol Lett** 2005; 253:9.
- SUNDSTROM, P.; BALISH, E.; ALLEN, C. M. Essential role of the *Candida albicans* transglutaminase substrate, hyphal wall protein1, in lethal oroesophageal candidiasis in immunodeficient mice. **J Infect Dis** 2002; 185: 521.
- TAVANTI, A., DAVIDSON, A. D., GOW, N. A. R.; MAIDEN, M. C. J.; ODDS, F. C. *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis* spp. nov. to replace *Candida parapsilosis* groups II and III. **J Clin Microbiol** 2005; 43:284.
- TROFA, D.; GÁCSER, A.; NOSANCHUK, J. D. *Candida parapsilosis*, an emerging fungal pathogen. **Clin Microbiol Rev** 2008; 21: 606.
- VERDUYN, L. F. M.; MEIS, J. F.; VOSS, A. Nosocomial fungal infections: candidemia. **Diagn Microbiol Infect Dis** 1999; 34: 213.
- WAGGONER-FOUNTAIN, L. A.; WALKER, M. W.; HOLLIS, R. J.; PFALLER, M. A.; FERGUSON II, J. E.; WENZEL, R. P.; DONOWITZ, L. G. Vertical and horizontal transmission of unique *Candida* species to premature newborns. **Clin Infect Dis** 1996; 22:803.
- WAINER, S.; COOPER, P. A; GOUWS, H.; AKIERMAN, A. Prospective study of fluconazole therapy in systemic neonatal fungal infection. **Pediatr Infect Dis** 1997; 16:763.
- WALSH, T. J.; GONZALEZ, C. E.; PISCITELLI, S., BACHERJ, D.; PETER, J.; TORRES, R.; SHETTI, D.; KATSOV, V.; KLIGYS, K.; LYMAN, C. A. Correlation between in vitro and in vivo antifungal activities in experimental fluconazole-resistant oropharyngeal and esophageal candidiasis. **J Clin Microbiol** 2000; 38(6): 2369-2373.
- WALSH, T. J.; SEIBEL, N. L.; ARNDT, C.; HARRIS, R. E.; DINUBLE, M. J.; REBOLI, A.; HIEMENZ, J.; CHANOCK, S. J. Amphotericin B lipid complex in pediatric patients with invasive fungal infections. **Pediatr Infect Dis J** 1999; 18: 702.
- WEESE-MAYER, D. E.; FONDRIEST, D. W.; BROUILLETTE, R. T.; SHULMAN, S. T. Risk factors associated with candidemia in the neonatal intensive care unit: a case –control study. **Pediatr Infect Dis J** 1987; 6:190.
- WEITKAMP, J. H.; POETS, C. F.; SIEVERS, R.; MUSSWESSELS, E.; GRONECK, P.; THOMAS, P.; BARTMAN, P. *Candida* infection in very low birth-weight infants: outcome and nephrotoxicity of treatment with liposomal amphotericin B (Ambisome). **Infection** 1998; 26:11.
- WENZL, T. G.; SCHEFELS, J.; HORNCHEM, H.; SKOPNIK, H. Pharmacokinetics of oral fluconazole in premature infants. **Eur J Pediatr** 1998; 157: 661.
- WILDFEUER, A.; FAERGEMANN, J.; LAUFEN, H.; PFAFF, G.; ZIMMERMANN, T.; SEIDL, H.P.; LACH, P. Bioavailability of fluconazole in the skin after oral medication. **Mycoses** 1994; 37(3-4):127-130.
- WILSON, M. L., DAVIS, T. E., MIRRETT, S.; REYNOLDS, J.; FULLER, D.; ALLEN, S. D.; FLINT, K. K.; KOONTZ, F.; RELLE, L. B. Controlled comparison of the BACTEC high-blood-volume fungal medium, BACTEC Plus 26 aerobic blood culture bottle, and 10-

milliliter isolator blood culture system for detection of fungemia and bacteremia. **J Clin Microbiol** 1993; 31: 865.

WISPLINGHOFF, H.; BISCHOFF, T.; TALLENT, S. M.; SEIFERT, H.; WENZEL, R. P.; EDMOND, M. B. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. **Clinical Infectious Diseases** 2004; 39: 309.

WONG, S.; FARES, M. A.; ZIMMERMANN, W.; BUTLER, G.; WOLFE, K. H. Evidence from comparative genomics for a complete sexual cycle in the 'asexual' pathogenic yeast *Candida glabrata*. **Genome Biology** 2003; 4:R10.

ZHANG, M. X.; KOZEL, T. R. Mannan-specific immunoglobulin G antibodies in normal human serum accelerate binding of C3 to *Candida albicans* via the alternative complement pathway. **Infect Immun** 1998; 66: 4845.

ZONIOS, D. I.; BENNETT, J. E. Update on azole antifungals. **Semin Respir Crit Care Med** 2008; 29: 198.

APÊNDICES

APÊNDICE A: FICHA PROTOCOLO A SER APLICADA NA PESQUISA

FICHA PROTOCOLO PARA OS CONTROLES

Estudo Clínico Epidemiológico das fungemias em neonatos internados na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará

Data de internação: ____/____/____

Unidade Neonatal: UCI () _____ UTI () _____

Registro: _____

Dados Demográficos

Sexo: M () F () Idade Gestacional: ____ Data de Nascimento: ____/____/____

Peso ao Nascer: () < 1000g () 1001 a 1500g () 1501 a 2000g () 2001 a 2500g

Diagnóstico de Intenação: _____

Fatores de Risco presentes na Internação:

- () Baixo peso ao nascer () IG < 37 semanas () Uso prévio de antimicrobiano
() Acesso venoso central () Ventilação mecânica () Uso de corticóide
() Uso de Nutrição parenteral () PICC () Dissecção venosa () Cirurgia prévia
() Tempo do início do antifúngico () Uso do antifúngico () Comorbidades associadas

Tempo de Hospitalização

Hemocultura:

Espécie isolada: _____

Evolução Clínica:

- () Alta por cura () Transferência () óbito associado à fungemia
() óbito associado à outra infecção hospitalar

APÊNDICE B: FICHA PROTOCOLO A SER APLICADA NA PESQUISA

FICHA PROTOCOLO DE FUNGEMIAS EM NEONATOS

Estudo Clínico Epidemiológico das fungemias em neonatos internados na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará

Data de internação: ____/____/____

Unidade Neonatal: UCI () _____ UTI () _____

Registro: _____

Dados Demográficos

Sexo: M () F () Idade Gestacional: ____ Data de Nascimento: ____/____/____

Peso ao Nascer: () < 1000g () 1001 a 1500g () 1501 a 2000g () 2001 a 2500g

Diagnóstico de Intenação: _____

Fatores de Risco presentes na Internação:

() Baixo peso ao nascer () IG < 37 semanas () Uso prévio de antimicrobiano

() Acesso venoso central () Ventilação mecânica () Uso de corticóide

() Uso de Nutrição parenteral () PICC () Dissecção venosa () Cirurgia prévia

() Tempo do início do antifúngico () Uso do antifúngico () Comorbidades associadas

Tempo de Hospitalização

Hemocultura:



Espécie isolada: _____

Evolução Clínica:

() Alta por cura () Transferência () óbito associado à fungemia

() óbito associado à outra infecção hospitalar

ANEXO A: APROVAÇÃO EM COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS


	<p>GOVERNO DO ESTADO DO PARÁ FUNDAÇÃO SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DO PARÁ COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA</p>	
---	--	---

TERMO DE APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará analisou no dia 30 de novembro de 2010 o Projeto de Pesquisa intitulado "ESTUDO DOS FATORES DE RISCO PARA LETALIDADE ASSOCIADA À FUNGEMIA EM NEONATOS INTERNADOS EM UNIDADE NEONATAL DE HOSPITAL DE ENSINO NA REGIÃO NORTE" de CAAE 0156.0.440.440-10 e protocolo nº. 139/10-CEP, sob a responsabilidade de Irna Carla do Rosário Souza Carneiro, obtendo **APROVAÇÃO** com autorização para desenvolvê-lo nesta Instituição.

Belém, 01 de dezembro de 2010.

Informamos ainda, que V. S. deverá apresentar relatório semestral (previsto para 28/02/2011), anual e/ ou relatório final para este Comitê acompanhar o desenvolvimento do projeto (Item VII, 13.d. da Resolução nº 196/96 – CNS / MS).


Dra. Simone Regina Souza da Silva Conde
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa / FSCMPA

CEP / Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, Rua Oliveira Belo, 395 – Umarizal - Fone: (091) - 4009.2264, CEP: 66.050-380 - CNPJ: 049.293.45/0001-88 – Belém – Pa E-mail: cep@fundacaosantacasa.pa.gov.br
--